

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ

БЮЛЛЕТЕНЬ
ВОСТОЧНО-СИБИРСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА



№ 2 (90) Часть 1

2013

ИРКУТСК

Главный редактор

С.И. Колесников

Зам. главного редактора

В.С. Рукавишников

Ответственный секретарь

Т.Г. Карпова

Редакционная коллегия

С.В. Балахонов

И.В. Бычков

Е.Г. Григорьев

В.В. Долгих

Л.И. Колесникова

И.В. Малов

В.А. Сорокинов

В.В. Шпрах

А.Г. Щуко

Редакционный совет

И.П. Артюхов (Красноярск), Б.Б. Атшабар (Казахстан, Алматы), Г.И. Бишарова (Чита), А.В. Говорин (Чита), Дж. Анн Гроссман (США, Нью-Йорк), Г.А. Данчинова (Иркутск), В.И. Дубровина (Иркутск), В.В. Захаренков (Новокузнецк), Р. Инагихара (США, Гавайи), В.К. Козлов (Хабаровск), В.В. Кожевников (Улан-Удэ), Ю.М. Константинов (Иркутск), О.Л. Лахман (Ангарск), М.Т. Луценко (Благовещенск), Т. Мазуцава (Япония, Чiba), Л.М. Макаров (Москва), В.В. Малышев (Калининград), В.Т. Манчук (Красноярск), П. Нямдаваа (Монголия, Улан-Батор), А.З. Плюснин (Финляндия, Хельсинки), Н.В. Протопопова (Иркутск), М.Ф. Савченков (Иркутск), Р.К. Салеев (Иркутск), О. Сэргэлэн (Монголия, Улан-Батор), К. Такакура (Япония, Токио), Е.В. Уварова (Москва), Е.А. Шмелева (Москва)

Авторы опубликованных материалов несут ответственность за подбор и точность приведенных фактов, цитат, статистических данных и прочих сведений, а также за то, что в материалах не содержится данных, не подлежащих открытой публикации.

Мнение автора может не совпадать с мнением редакции.

Адрес редакции: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16.

ВСНЦ ЭЧ СО РАМН.

Тел. (3952) 20-98-05, 20-90-48, факс. 20-98-13.

E-mail: sikol@sbamsr.irk.ru

Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации СМИ – ПИ № ФС77-47129 от 02 ноября 2011 г.

Основан в 1993 году.

Учредитель – Учреждение Российской академии медицинских наук Восточно-Сибирский научный центр экологии человека Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16).

Бюллетень включен в Реферативный журнал и Базу данных ВИНТИ. Сведения о журнале публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям "Ulrich's Periodicals Directory".

Бюллетень ВСНЦ СО РАМН входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук».

Подписной индекс 24347.

© Восточно-Сибирский научный центр экологии человека СО РАМН, 2013 г.

© Оригинал-макет РИО НЦРВХ СО РАМН, 2012 г., тел. (3952) 29-03-37.

Тираж – 500 экз.

Отпечатано в НЦРВХ СО РАМН, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1.

RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES
SIBERIAN BRANCH

BULLETIN
OF EASTERN-SIBERIAN SCIENTIFIC CENTER



N 2 (90) Part 1

2013

IRKUTSK

Chief Editor

S.I. Kolesnikov

Deputy Chief Editor

V.S. Rukavishnikov

Executive secretary

T.G. Karpova

Editorial board

S.V. Balakhonov

I.V. Bychkov

E.G. Grigoriev

V.V. Dolgikh

L.I. Kolesnikova

I.V. Malov

V.A. Sorokovikov

V.V. Shprakh

A.G. Shchuko

Editorial Council

I.P. Artyukhov (*Krasnoyarsk*), B.B. Atshabar (*Kazakhstan, Almaty*), G.I. Bisharova (*Chita*), A.V. Govorin (*Chita*), J. Ann Grossman (*USA, New-York*), G.A. Danchinova (*Irkutsk*), V.I. Dubrovina (*Irkutsk*), V.V. Zakharenkov (*Novokuznetsk*), R. Inagikhara (*USA, Hawaii*), V.K. Kozlov (*Khabarovsk*), V.V. Kozhevnikov (*Ulan-Ude*), Yu.M. Konstantinov (*Irkutsk*), O.L. Lakhman (*Angarsk*), M.T. Lutsenko (*Blagoveshchensk*), T. Mazutsava (*Japan, Chiba*), L.M. Makarov (*Moscow*), V.V. Malyshev (*Kaliningrad*), V.T. Manchouk (*Krasnoyarsk*), P. Nyamdavaa (*Mongolia, Ulaanbaatar*), A.Z. Plusnin (*Finland, Helsinki*), N.V. Protopopova (*Irkutsk*), M.F. Savcheykov (*Irkutsk*), R.K. Salyajev (*Irkutsk*), O. Sergelen (*Mongolia, Ulaanbaatar*), K. Takakura (*Japan, Tokyo*), E.V. Uvarova (*Moscow*), E.A. Shmeliova (*Moscow*)

The authors of the published articles account for choice and accuracy of presented facts, quotations, historical data and other information; the authors are also responsible for not presenting data which are not meant for open publication.

The opinion of the authors may not coincide with that of editorial board.

Address of editorial board: 16, Timiryaseva str., Irkutsk, Russia, 664003

Presidium of ESSC HE SB RAMS.

Tel. (3952) 20-98-05, 20-90-48, fax. 20-98-13.

E-mail: sikol@sbamsr.irk.ru

Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences is registered in Federal Service of Supervision in communication sphere, information technologies and mass media. Certificate of Mass Media Registration – ПИ № ФС77-47129 of 2 November 2011.

The Bulletin has been founded in 1993.

Founder – Eastern-Siberian Scientific Center of Human Ecology of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences (16, Timiryaseva str., Irkutsk, Russia, 664003).

Bulletin is included in Abstract Journal and Data base of All-Russian Institute of Scientific and Technical Information. Information about the Bulletin is published in international question-answering system of periodicals and continued publications "Ulrich's Periodicals Directory".

Bulletin ESSC SB RAMS is included in «List of Russian reviewed scientific periodicals where main scientific results of dissertations for a degree of Candidate and Doctor of Science should be published»

Subscription index 24347.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Клиническая медицина

Clinical medicine

- | | |
|--|--|
| <p>Антипов О.И., Захаров А.В., Неганов В.А. Сравнение скорости и точности фрактальных методов детерминированного хаоса применительно к распознаванию стадий сна 9</p> <p>Бондарь Г.В., Башеев В.Х., Совпель О.В., Мирошниченко Е.Ю. Реконструкция и сохранение удерживающих структур тазового дна при операциях по поводу рака прямой кишки 15</p> <p>Зайцев Д.Н., Говорин А.В. Вариабельность ритма сердца и структурно-функциональные нарушения миокарда у больных хроническим простатитом 21</p> <p>Захаров П.И., Тобохов А.В., Николаев В.Н. Из опыта хирургического лечения опухолей сердца 26</p> <p>Камека А.А., Леонова С.Н., Рехов А.В. Лечение открытых переломов костей голени, осложненных хроническим остеомиелитом, с использованием новых методов 30</p> <p>Кастыро И.В. Метод определения циркадианного индекса у пациентов, перенесших септопластику 35</p> <p>Лаврик С.Ю., Домитрак С.В., Шпрах В.В., Михалевич И.М. Прогнозирование развития и клинического течения минимальной мозговой дисфункции 39</p> <p>Леонова С.Н., Рехов А.В., Камека А.А. Традиционное хирургическое лечение пациентов с переломами костей голени, осложненными хроническим травматическим остеомиелитом 45</p> <p>Маснавиева Л.Б., Тихонова И.В., Кудяева И.В. Содержание аутоантител при хронической патологии верхних дыхательных путей у подростков, проживающих в промышленном центре 49</p> <p>Мироманов А.М., Гусев К.А., Усков С.А. Значение маркеров резорбции костной ткани в прогнозе развития замедленной консолидации переломов длинных костей конечностей 53</p> <p>Михайлов И.Н., Пусева М.Э. Отдаленные результаты лечения пациентов с повреждением Монтеджи методом чрескостного остеосинтеза 57</p> <p>Осипов А.В., Колбаско А.В., Чеченин А.Г., Онищенко А.А. Частота токсической, компрессионно-ишемической, диабетической и атеросклеротической полиневропатии у телеутов — коренных сельских жителей Кемеровской области 61</p> | <p><i>Antipov O.I., Zakharov A.V., Neganov V.A.</i> Comparison of speed and accuracy of fractal methods of determined chaos applied to recognition of sleep phases</p> <p><i>Bondar G.V., Basheev V.Kh., Sovpel O.V., Miroshnichenko E.Yu.</i> Reconstruction and preservation of holding structures of pelvic floor at the operations on account of rectal cancer</p> <p><i>Zaitsev D.N., Govorin A.V.</i> Heart rate variability and structural and functional disorders of myocardium in patients with chronic prostatitis</p> <p><i>Zakharov P.I., Tobokhov A.V., Nikolaev V.N.</i> The experience of surgical treatment of cardiac tumors</p> <p><i>Kameka A.L., Leonova S.N., Rekhov A.V.</i> Treatment of open fractures of shin bones complicated with chronic osteomyelitis with use of new methods</p> <p><i>Kastyro I.V.</i> Method of determination of circadian index in patients after septoplasty</p> <p><i>Lavrick S.Y., Domitrak S.V., Shprakh V.V., Mikhailovich I.M.</i> Prediction of development and clinical course of the minimal brain dysfunction</p> <p><i>Leonova S.N., Rekhov A.V., Kameka A.L.</i> Traditional surgical treatment of patients with shin bones injuries complicated with chronic traumatic osteomyelitis</p> <p><i>Masnavieva L.B., Tikhonova I.V., Kudaeva I.V.</i> Content of autoantibodies in teenagers with chronic pathology of upper respiratory tract who live in an industrial center</p> <p><i>Miromanov A.M., Gusev K.A., Uskov S.A.</i> Value of markers of bone tissue resorption in the prognosis of development of slow consolidation of fractures of long bones of extremities</p> <p><i>Mikhaylov I.N., Puseva M.E.</i> Remote results of treatment of patients with Monteggia injuries by transosseous osteosynthesis</p> <p><i>Osipov A.V., Kolbasko A.V., Chechenin A.G., Onishchenko A.L.</i> Prevalence of toxic, compression-ischemic, diabetic and atherosclerotic polyneuropathy in teleuts — primary population of Kemerovo region</p> |
|--|--|

Попов В.П., Дружинина Т.В., Каменчук Я.А., Завадовская В.Д., Акбашева О.Е. Лечение переломов при использовании накостного остеосинтеза с биоактивным покрытием	65	Popov V.P., Druzhinina T.V., Kamenchuk Ya.A., Zavadovskaya V.D., Akbasheva O.E. Treatment of fractures with plate osteosynthesis with bioactive coating	
Пруткина Е.В., Сепп А.В., Цыбиков Н.Н. Роль HSP-70 в патогенезе респираторного дистресс-синдрома на фоне гриппозной пневмонии	71	Prutkina E.V., Sepp A.V., Tsybikov N.N. The role of HSP-70 in the pathogenesis of respiratory distress syndrome induced by influenza pneumonia	
Родионова Л.В., Кошкарёва З.В., Сорокиков В.А., Склярёнок О.В., Горбунов А.В. Секретция гормонов гипофиза, половых желез и надпочечников у пациентов с послеоперационными рубцово-спаечными эпидуритами	76	Rodionova L.V., Koshkareva Z.V., Sorokovikov V.A., Sklyarenko O.V., Gorbunov A.V. Secretion of hormones of hypophysis, sexual gland and adrenals in patients with postoperative cicatricial-commisural epiduritis	
Романова Т.В. Исследование антител к ацетилхолиновым рецепторам у больных миастенией	82	Romanova T.V. Research of antibodies to the acetylcholine receptors in patients with myasthenia gravis	
Спиркина Е.С., Матвеева Е.Л., Гасанова А.Г. Сравнительная характеристика биохимического состава синовиальной жидкости коленных и локтевых суставов человека	87	Spirkina E.S., Matveeva E.L., Gasanova A.G. Comparative characteristics of biochemical composition of synovial fluid of knee and elbow human joints	
Тюрюмина Е.Э., Чижова Е.А., Шантуров В.А., Гумеров Р.Р. Ультразвуковая диагностика последствий травматических повреждений печени	90	Tyuryumina E.E., Chizhova E.A., Shanturov V.A., Gumerov R.R. Ultrasound diagnostics of consequences of traumatic injuries of liver	
Чикотеев С.П., Ильичева Е.А., Бойко И.К., Бойко Т.Н., Грядасова Л.Н., Корнилов Н.Г. Неинвазивная диагностика внепеченочной портальной гипертензии при пролиферативных процессах в поджелудочной железе	95	Chikoteev S.P., Ilyicheva E.A., Boyko I.K., Boyko T.N., Gryadasova L.N., Kornilov N.G. Non-invasive diagnostics of extrahepatic portal hypertension at the proliferative processes in the pancreas	

Профилактическая медицина

Носкова О.А., Загоскина Т.Ю., Субычева Е.Н., Марков Е.Ю., Лекомцева С.Е., Богдых О.Б., Балахонов С.В. Клинико-эпидемиологические особенности и совершенствование лабораторной диагностики ботулизма в Иркутской области	102	Noskova O.A., Zagoskina T.Yu., Subycheva E.N., Markov E.Yu., Lekomtseva S.E., Bodrykh O.B., Balakhonov S.V. Clinical-epidemiological features and improvement of botulism laboratory diagnostics in Irkutsk region	
Петрунько О.В., Клименко О.Г. Инвалидность вследствие аффективных нарушений в Иркутской области по обращаемости в бюро медико-социальной экспертизы	107	Petrunko O.V., Klimenko O.G. Disability as a result of affective disorders in the Irkutsk region referral to the bureau of medical-social expertise	

Экспериментальные исследования в биологии и медицине

Дорогова В.Б., Дедкова Л.А. К вопросу фотометрического определения цианидов с применением хлорамина и пиридин — барбитурового реактива	111	Dorogova V.B., Dedkova L.A. About photometric determination of cyanides using chloramine and pyridine-barbituric reagent	
Коновалов А.С. Оценка детоксикации гуматами растворов соли мышьяка методами биотестирования	115	Konovalov A.S. Evaluation of detoxication arsenic salt solution by humates by biotesting	
Лахтин В.М., Байракова А.А., Лахтин М.В., Алешкин А.В., Афанасьев С.С., Алешкин В.А. Модулирование биопленок микробными потенциальными консорциумами человека: концепция расширенного пробиотического компартмента биотопа, прогностические паттерны	120	Lakhtin V.M., Bajrakova A.A., Lakhtin M.V., Aleshkin A.V., Afanasiev S.S., Aleshkin V.A. Modulation of biofilms by microbial potential consortia of human: conception of extended probiotic compartment of biotope, prognostic patterns	

- Лебедь М.А., Кирпиченко М.Г., Гуманенко В.В., Кинаш И.Н., Боcharов С.Н. Изменение кислородной ёмкости и концентрации лактата крови в условиях экспериментальной множественной скелетной травмы 124
- Lebed M.L., Kirpichenko M.G., Gumanenko V.V., Kinash I.N., Bocharov S.N. Change of oxygen capacity and lactate concentration in blood in conditions of experimental multiple skeletal trauma
- Лепехова С.А., Гольдберг О.А., Апарцин К.А., Прокопьев М.В. Дифференцированный подход к клеточной коррекции острой печеночной недостаточности при остром токсическом повреждении. Морфологическое обоснование выбора способа лечения 128
- Lepekhova S.A., Goldberg O.A., Apartsin K.A., Prokopyev M.V. Differentiated approach to cell correction of acute hepatic failure at the acute toxic injury. Morphological basis of choosing the way of treatment
- Соседова Л.М. К вопросу о биобезопасном уровне воздействия условно-патогенных дрожжеподобных грибов-продуцентов 133
- Sosedova L.M. To the question of biosafe level of exposure of relatively-pathogenic yeast-like mycotic substances
- Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н., Каня О.В. Матриксная металлопротеаза 9 и ремоделирование при инфаркте миокарда 138
- Shurygin M.G., Shurygina I.A., Dremina N.N., Kanya O.V. Matrix metalloprotease 9 and remodeling after myocardial infarction

Организация здравоохранения

Organization of public health service

- Абделиев З.Ж., Атшабар Б.Б., Сагиев З.А., Мусагалиева Р.С., Ниязбеков Н.Ш., Бегимбаева Э.Ж., Исмаилова А.О., Жунусова Г.С., Аймаханов Б.К., Кожакметова М.К., Майканов Н.С., Бердибеков А.Т., Исаева С.Б., Альжанов Т.Ш., Балибаев М. Краткая пространственная и временная характеристика эпизоотической ситуации по чуме в 2011 году в Казахстане 142
- Abdeliev Z.Zh., Atshabar B.B., Sagiev Z.A., Musagalieva R.S., Niyazbekov N.Sh., Begimbaeva E.Zh., Ismailova A.O., Zhunusova G.S., Aymakhanov B.K., Kozhakhmetova M.K., Maykanov N.S., Bedribekov A.T., Isaeva S.B., Alzhanov T.Sh., Balibaev M. Brief space and time characteristics of epizootic plague situation in Kazakhstan in 2011
- Вишняков В.А., Носков А.К. Санитарная охрана территории субъекта Российской Федерации. Сообщение 3. Трехуровневая система управления эпидемиологическими рисками, ассоциированными с инфекционными болезнями, представляющими опасность для населения, на уровне муниципальных районов 145
- Vishnyakov V.A., Noskov A.K. Sanitary protection of the territory of Russian Federation. Report 3. Threelevel control system of epidemiological risks for infectious diseases, dangerous for humans, at municipal level
- Мусагалиева Р.С., Сагиев З.А., Атшабар Б.Б., Казаков С.В., Сагымбек А.А., Абдирасилова А.А., Исмаилова А.О., Жунусова Г.С., Абделиев З.Ж., Бердибеков А.Т., Сайлаубек Р.С., Насырова Г.Б., Маханова Л.Б., Матжанова А.М., Майканов Н.С., Балибаев М. Анализ эпидемиологической ситуации по холере за 2012 год в Казахстане 149
- Musagalieva R.S., Sagiev Z.A., Atshabar B.B., Kazakov S.V., Sagymbek A.A., Abdirasilova A.A., Ismailova A.O., Zhunusova G.S., Abdeliev Z.Zh., Berdibekov A.T., Saylaubek R.S., Nasyrova G.B., Makhanova L.B., Matzhanova A.M., Maykanov N.S., Balibaev M. Analysis of epidemiologic situation of cholera in 2012 in Kazakhstan

Научные обзоры

Scientific reviews

- Дмитриева Л.А., Лебедев В.Ф., Коршунова Е.Ю. Осложнения при эндопротезировании тазобедренного сустава и способы их прогнозирования (обзор литературы) 153
- Dmitrieva L.A., Lebedev V.F., Korshunova E.Yu. Complications at the hip replacement and ways of their prediction (review of literature)
- Долгих В.В., Хантаева Н.С., Ярославцева Ю.Н., Кулеш Д.В. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу среди детского и подросткового населения (обзор литературы) 159
- Dolgikh V.V., Khantaeva N.S., Yaroslavtseva Y.N., Kulesh D.V. Epidemiological situation on tuberculosis among the children and teenage population (review of literature)
- Корякина Л.Б., Пивоваров Ю.И., Курильская Т.Е., Сергеева А.С., Бабушкина И.В. Дисфункция сосудистого эндотелия при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (обзор литературы) 165
- Koryakina L.B., Pivovarov Yu.I., Kurilskaya T.E., Sergeyeva A.S., Babushkina I.V. Dysfunction of vascular endothelium at arterial hypertension and coronary disease (literature review)

Титова Ж.В., Бодиенкова Г.М. Роль цитокиновой
сети в механизмах нейроиммунного взаимо-
действия (обзор литературы)

171

Titova Zh.V., Bodienkova G.M. Cytokine net role in
mechanisms of neuro-immune interaction (litera-
ture review)

Краткие сообщения

Short reports

*Стальмахович В.Н., Дуденков В.В., Кайгородо-
ва И.Н.* Клинический случай секвестрации
легкого

176

*Stalmakhovich V.N., Dudenkov V.V., Kaygorodova
I.N.* Clinical case of lung sequestration

*Правила оформления статей в «Бюллетень ВСНЦ
СО РАМН»*

178

*Rules of publication of articles in «Bulletin ESSC SB
RAMS»*

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 621.3.082.9

О.И. Антипов¹, А.В. Захаров², В.А. Неганов¹

СРАВНЕНИЕ СКОРОСТИ И ТОЧНОСТИ ФРАКТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ДЕТЕРМИНИРОВАННОГО ХАОСА ПРИМЕНительно К РАСПОЗНАНИЮ СТАДИЙ СНА

¹ ФГБОУ ВПО «Поволжский государственный университет телекоммуникаций и информатики» (Самара)² ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (Самара)

В данной работе приводятся результаты применения различных фрактальных методов и их авторских модификаций применительно к автоматизированному распознаванию фаз сна по компьютерным электроэнцефалограммам. Представлены результаты применения метода Грассбергера — Прокаччиа, метода нормированного размаха Хёрста, авторской модификации метода ближайших ложных соседей и метода аппроксимационной энтропии к распознаванию стадий сна при полисомнографии и произведено их сравнение по относительной скорости и точности. Дано краткое описание особенностей применяемых фрактальных методов. Показано, что применение фрактальных методов детерминированного хаоса в рамках синергетического подхода позволяет производить дифференцирование стадий сна с относительно высокой точностью при значительно сокращенных временных рамках, используя при этом только один канал электроэнцефалограммы. Достоверность полученных результатов оценивалась путем сравнения с результатами, полученными сертифицированными специалистами в области нейрофизиологии.

Ключевые слова: сомнология, полисомнография, электроэнцефалография, фракталы, хаос, синергетика, гипнограмма

COMPARISON OF SPEED AND ACCURACY OF FRACTAL METHODS OF DETERMINED CHAOS APPLIED TO RECOGNITION OF SLEEP PHASES

O.I. Antipov¹, A.V. Zakharov², V.A. Neganov¹¹ Volga State University of Telecommunications and Informatics, Samara² Samara State Medical University, Samara

The article presents the results of use of various fractal methods and their author modifications applied to the automated recognition of sleep phases by computer electroencephalograms. The results of the application of the Grassberger — Procaccia method, Hurst rescaled range method, the author's modification of the method of false nearest neighbors and the method of approximating entropy for recognition of sleep phases at polysomnography are presented in the work and compared by relative rate and accuracy. Brief description of peculiarities of used fractal methods is given in the article. It was showed that use of fractal methods of determinate chaos in synergic approach allows to realize differentiation of sleep stages with relatively high accuracy at significantly reduced time limits with use of only one canal of encephalogram. Reliability of obtained results was estimated by comparison with the results obtained by certified neurophysiological specialists.

Key words: somnology, polysomnography, electroencephalography, fractals, chaos, synergetics, hypnogram

В современной медицине анализ и интерпретация электроэнцефалографических сигналов широко используются для диагностирования широкого спектра неврологических расстройств [19]. Однако до перехода к электронной форме записи анализ и интерпретация записей ЭЭГ сигналов производились в основном без использования вычислительной техники и носили субъективный характер. Подобная интерпретация зачастую бывает неоднозначной и противоречивой [27]. Впервые возможность применения мер детерминированного хаоса и фрактального анализа к анализу биоэлектрической активности мозга рассмотрел

основатель синергетики Герман Хакен [29]. В зарубежных работах относительно недавно стало развиваться направление применения данного математического аппарата для анализа процесса сна при полисомнографии [30, 32, 33, 34, 36]. У нас в стране данная методология тоже набирает обороты в сомнологии для автоматизированного распознавания стадий сна при полисомнографии [20, 21, 22, 23, 24, 25, 28]. Однако эти работы не используют непосредственное вычисление фрактальных характеристик для идентификации стадий сна.

В отличие от известных работ из данной области, авторы предлагают свою методику анализа

электроэнцефалограмм. Она содержит собственный специализированный алгоритм, основанный на модификациях известных фрактальных методов для коротких и нестационарных рядов, таких, как метод Грассбергера — Прокачиа, метод нормированного размаха Хёрста, метод аппроксимационной энтропии и авторская модификация метода ближайших ложных соседей (МЛБС). Метод Грассбергера — Прокачиа ранее авторами применялся для анализа проявлений самоорганизации технических и биологических систем (анализ работы желудочно-кишечного тракта) [6, 10, 15]. Метод нормированного размаха Хёрста авторами также применялся для анализа и диагностирования как биологических, так и технических систем [6, 7, 8, 11]. Метод аппроксимационной энтропии в недавних зарубежных работах был специально адаптирован для коротких временных рядов [30, 32, 33, 34, 37], в частности, для коротких ЭЭГ-сигналов, состоящих из 10–30-секундных эпох. Авторы также с успехом применяли его для выявления стадии сна у нездоровых пациентов [2, 4, 9]. Авторская модификация МЛБС была с успехом апробирована не только для выявления временного лага фрактальных сигналов [9, 10, 12, 13, 14, 31], но и для анализа и диагностирования биологических [2] и экономических систем [1, 5].

Цель работы: применение фрактальных методов детерминированного хаоса к автоматизированному распознаванию стадий сна и их сравнение друг с другом на предмет точности и скорости распознавания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данной работе для распознавания стадий сна применялись следующие фрактальные методы детерминированного хаоса: метод нормированного размаха Хёрста, метод вычисления корреляционной размерности Грассбергера — Прокачиа и метод аппроксимационной энтропии. Все эти методы и особенности их применения к электроэнцефалографическим сигналам уже описывались нами ранее [2, 4, 10]. Применение авторской модификации метода ближайших ложных соседей к распознаванию стадий сна описывается в данной работе впервые. Данный метод основан на теореме Такенса о вложении, из которой следует, что при соответствующем выборе временной задержки τ и размерности пространства вложения m оригинальный и реконструированный псевдофазовый аттракторы должны быть топологически эквивалентны (гомеоморфны). Основы метода изложены D. Kugiumtzis [35]. Поскольку траектории оригинального аттрактора не имеют самопересечений, то и в реконструированном аттракторе траектории также не должны пересекаться. Самопересечение траекторий реконструированного аттрактора означает, что размерность вложения меньше фрактальной размерности аттрактора, то есть соответствующая псевдофазовая реконструкция не является биекцией. Условием того, что самопересечения будут отсутствовать, является то, что все

соседние точки аттрактора, восстановленного в R^m , будут также являться соседними в R^{m+1} . Метод ложных ближайших соседей позволяет определить наименьшее значение размерности m пространства вложения, так, что при переходе к размерности $(m+1)$ количество ложных соседей (точек аттрактора, близких друг к другу в R^m и отстоящих далеко в R^{m+1}) будет относительно мало. Полученное таким образом значение m определяет наименьшую размерность пространства, где возможна реконструкция аттрактора без самопересечений.

Согласно методу, для каждой точки временно-го ряда $\bar{x}(i)$ находится ближайший «сосед» $\bar{x}(j)$ в m -мерном пространстве. Вычисляется расстояние . Находится расстояние $\|\bar{x}(i) - \bar{x}(j)\|$ между данными точками на следующем шаге $\|\bar{x}(i+1) - \bar{x}(j+1)\|$ и определяется согласно формуле [18]:

$$R_i = \frac{\|\bar{x}(i+1) - \bar{x}(j+1)\|}{\|\bar{x}(i) - \bar{x}(j)\|}.$$

Если $R_i < R_c$, где R_c — подходящий порог, то точка $\bar{x}(j)$ является ложным ближайшим соседом по отношению к точке $\bar{x}(i)$. В результате производится подсчет количества ложных ближайших соседей P для каждой точки $\bar{x}(i)$. Вычисляется соотношение P/N и алгоритм повторяется для $m = m+1$. Алгоритм продолжается до тех пор, пока частное P/N не станет близким к нулю. Рекомендованное значение порога R_c согласно данным В.А. Головки [18], равно 2. Авторская модификация метода заключается в том, что рассчитывается не максимальная размерность пространства вложения m , а количество ближайших ложных соседей при переходе из двумерного в трехмерное псевдофазовое пространство.

Для реализации вычислений всеми вышеперечисленными методами на компьютере авторами была разработана программа с использованием среды Borland C++ Builder [16]. Правильность работы программы проверялась путем сравнения результатов ее работы с результатами, полученными авторами в других работах, и с результатами других авторов [30, 33, 34, 36].

Данные фрактальные методы применялись к распознаванию стадий сна у добровольцев с формой инсомнии, сопровождающейся трудностью инициации и поддержания сна. Перед проведением регистрационной ночи добровольцам проводилась адаптационная ночь с наложенными электродами, при этом запись не регистрировалась, что позволяло испытуемым адаптироваться к дискомфорту, создаваемому установленными электродами. Ночь регистрации назначалась на следующие сутки после проведенной адаптационной ночи. Расположение ЭЭГ электродов проводилось по системе «10–20», устанавливалось 6 каналов; в противофазе устанавливались ЭОГ электроды (2 канала). Электроды ЭМГ устанавливались в проекции жевательной мышцы, регистрация проводилась по 2

каналам с симметричных участков. Длительности записей составляли 8–10 часов, точкой отсчёта начала записи являлось выключение света в комнате где находился доброволец.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате применения всех вышеперечисленных методов было выявлено, что при анализе только лишь одного канала ЭЭГ выявить парадоксальную стадию сна нельзя. Это связано с тем, что значения всех без исключения фрактальных мер, используемых в работе, для фазы с БДГ совпадают со значениями для поверхностного сна и для РБ. Подобные результаты были получены как российскими, так и зарубежными коллегами [30, 33, 34, 36, 37]. Причем между собой I и II стадии сна, а также фаза РБ хорошо дифференцируются. В этой связи, поскольку в данной работе для автоматизированного распознавания фаз сна ставилась цель проанализировать только один канал ЭЭГ, было решено

проигнорировать наличие фазы с БДГ. Это привело к тому, что на результирующей гипнограмме фаза БДГ распознавалась программой либо как фаза РБ, либо как I или II стадия сна. В данной работе также не производилось распознавание фаз ВД, вызванных двигательными артефактами [26].

На рисунке 1 показаны внешние виды зависимостей различных фрактальных размерностей и их сопоставление с гипнограммой полученной специалистами. Как видно из полученных результатов, использование всех четырех методов, позволило увидеть общую картину сна, поскольку четко дифференцированы фазы глубокого дельта-сна и выход в фазу РБ. Распознавание поверхностных стадий сна, как видно из рисунка, осложнено только лишь отсутствием отделения фазы парадоксального сна.

Гипнограммы, полученные с помощью всех четырех используемых в данной работе методов, представлены на рисунке 2 в виде пунктирных линий. Гипнограмма, полученная специалистами,

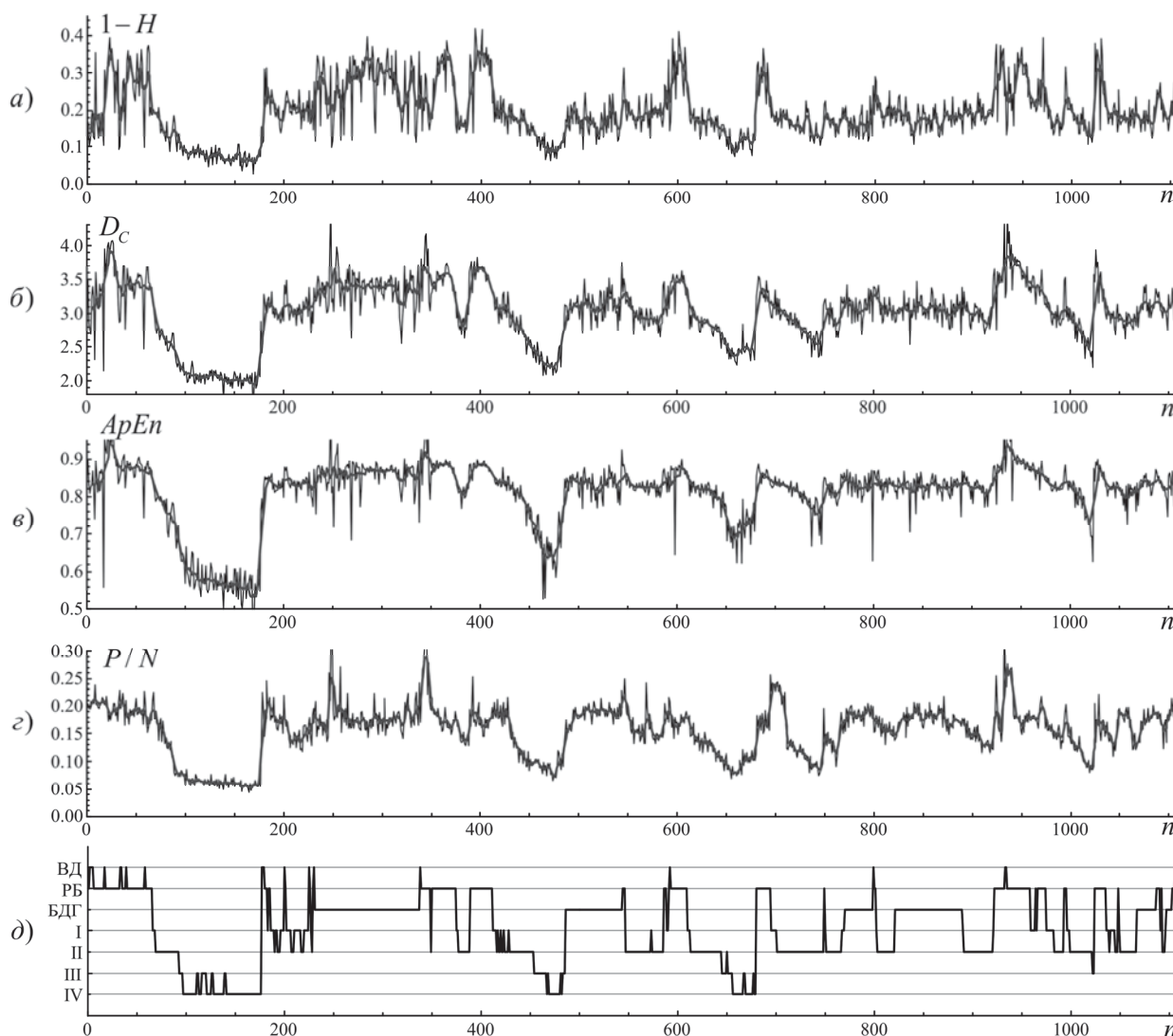


Рис. 1. Сопоставление гипнограммы с различными значениями фрактальных мер для соответствующих эпох: **а** – значение показателя Хёрста; **б** – значение корреляционной размерности; **в** – значение аппроксимационной энтропии; **г** – значение количества БЛС; **д** – гипнограмма полученная специалистами. Для фрактальных мер тонкими линиями показаны значения без обработки, толстыми линиями – данные значения после использования метода усреднения.

показана на этом же рисунке в виде сплошной линии. На данном рисунке по оси абсцисс отложены номера эпох со времени начала регистрации ЭЭГ. По оси ординат отложены следующие фазы [17]: ВД — время движения (нераспознаваемая фаза, связанная с наличием двигательных артефактов, длительность которых составляет минимум 25 % времени эпохи); РБ — расслабленное бодрствование; БДГ — фаза с быстрым движением глаз (фаза парадоксального сна); I, II, III, IV — 1-я, 2-я, 3-я и 4-я фазы сна соответственно.

Наиболее просто сравнить данные методы по скорости вычисления. Для этого были взяты одни и те же ЭЭГ записи и разбиты на эпохи одинаковой длительности, и, соответственно, было просчитано одинаковое количество рядов одинаковой длины. Это достаточно важное замечание, несмотря на его очевидность. Здесь имеет место тот факт, что методы Грассбергера — Прокаччия и показателя Хёрста не рассчитаны на применение к коротким временным рядам, а для данной задачи длина рядов заранее детерминирована.

Следует отметить, что для данных методов разбиение рядов на более длительные участки не только не приводит к увеличению точности результатов распознавания, но и заметно их зашумляет. Самым быстрым оказался метод показателя Хёрста, и поэтому скорость расчета представим относительно него. Авторская модификация метода БЛС в 5,4

раза медленнее, метод аппроксимационной энтропии — в 14,8, метод Грассбергера — Прокаччия — в 304,5 раза медленнее метода показателя Хёрста. Тут следует отметить, что методы аппроксимационной энтропии и МЛБС можно использовать без особых изменений и с вдвое меньшими рядами, и тогда они всего лишь в 5,6 и 2,55 раза медленнее метода показателя Хёрста соответственно.

Как видно из полученных результатов (рис. 2), использование всех четырех методов позволило увидеть общую картину сна, поскольку четко дифференцированы фазы глубокого дельта-сна и выход в фазу РБ. Распознавание поверхностных стадий сна, как видно из рисунка, осложнено только лишь отсутствием отделения фазы парадоксального сна.

Количественные характеристики совпадения гипнограмм, полученных с помощью различных методов, используемых в программе, и гипнограммы, составленной специалистами вручную, представлены в таблице 1.

Из полученных результатов можно сделать следующие выводы. Наиболее быстрыми оказались метод нормированного размаха Хёрста и авторская модификация метода ближайших ложных соседей. Несмотря на большее совпадение количества фаз у метода нормированного размаха, метод БЛС дает более качественную картину сна. Это следует из того факта, что стадия расслабленного бодрствования хорошо дифференцируется от остальных

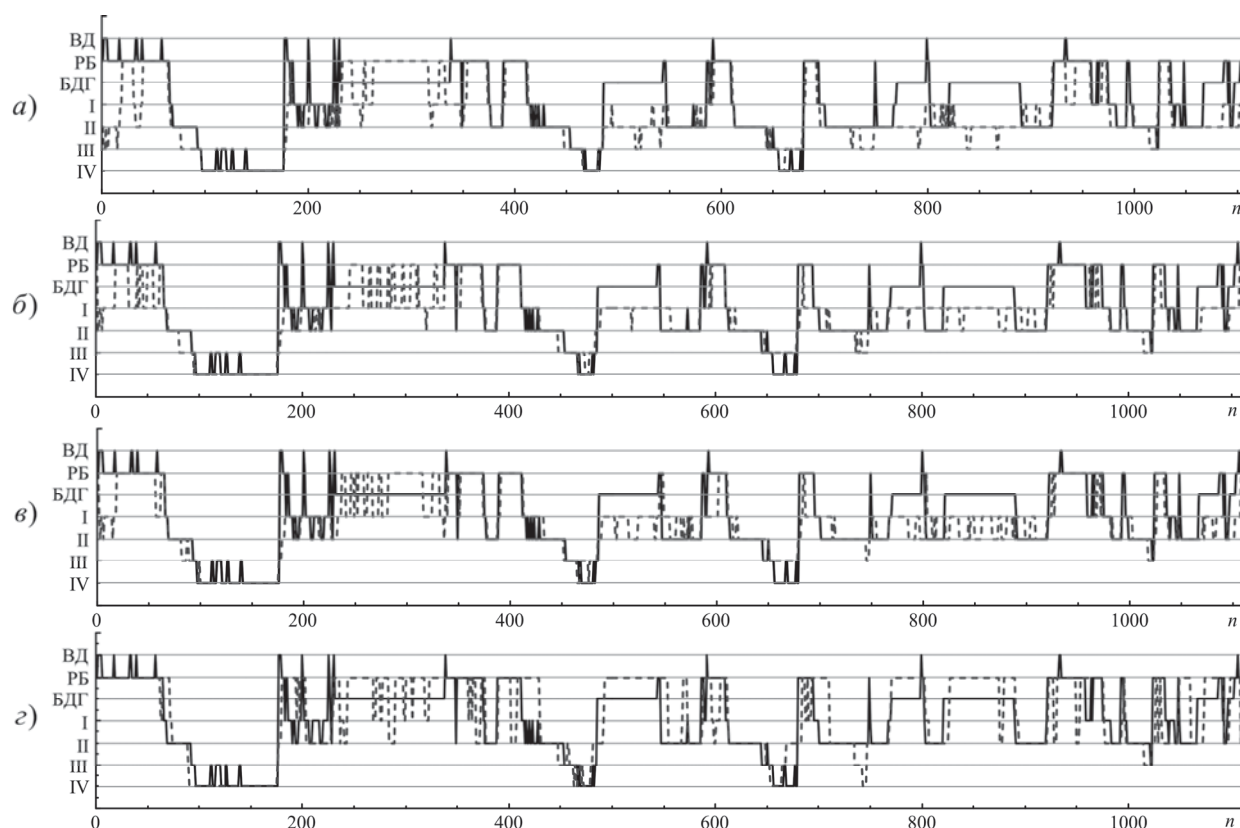


Рис. 2. Сравнение гипнограммы полученной специалистами (сплошная линия) с гипнограммами, полученными с помощью следующих фрактальных методов детерминированного хаоса (пунктирные линии): а — методом нормированного размаха Хёрста; б — методом Грассбергера — Прокаччия; в — методом аппроксимационной энтропии; г — авторской модификацией метода БЛС.

Таблица 1

Количественная оценка совпадения гипнограмм, полученных различными фрактальными методами, с гипнограммой, полученной специалистами.

Используемый метод	Кол-во эпох, имеющих полное совпадение фаз сна (%)
Метод нормированного размаха Хёрста	52,2
Метод корреляционного интеграла Грассбергера – Прокаччи	47,8
Метод аппроксимационной энтропии	48,5
Модифицированный метод ближайших ложных соседей	47,9

стадий только у последнего метода, что также хорошо видно из рисунка 2.

Использование данных методов для распознавания стадий сна позволило создать портативный полисомнограф, авторские права на который были оформлены в виде заявки на патент [3].

ЛИТЕРАТУРА

1. Антипов О.И., Добрянин А.В., Неганова Е.В., Неганов В.А. Фрактальный анализ динамики цен на нефть // Экономические науки. — 2010. — № 5 (66). — С. 260–271.
2. Антипов О.И., Захаров В.А., Неганов В.А. Особенности применения фрактальных мер детерминированного хаоса к автоматизированному распознаванию стадий сна при полисомнографии // Физика волновых процессов и радиотехнические системы. — 2012. — Т. 15, № 3. — С. 101–109.
3. Антипов О.И., Захаров А.В., Неганов В.А. Устройство для выявления стадий сна при полисомнографии: Заявка на патент № 2012100807/14 (001144) от 11.01.2012 г.
4. Антипов О.И., Захаров В.А., Повереннова И.Е., Неганов В.А. и др. Возможности различных методов автоматического распознавания стадий сна // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2012. — Т. 8, № 2, Прил. (Нервные болезни). — С. 374–379.
5. Антипов О.И., Ивахник В.В., Неганова Е.В., Неганов В.А. Фрактальный анализ динамики цен на драгоценные металлы // Физика волновых процессов и радиотехнические системы. — 2011. — Т. 14, № 2. — С. 110–116.
6. Антипов О.И., Куляс М.О., Нагорная М.Ю., Неганов В.А. и др. Результаты применения фрактальных методов анализа к электрогастроэнтерографическим сигналам // Физика волновых процессов и радиотехнические системы. — 2011. — Т. 14, № 4. — С. 113–119.
7. Антипов О.И., Нагорная М.Ю. Показатель Херста биоэлектрических сигналов // Инфокоммуникационные технологии. — 2011. — № 1 (9). — С. 75–77.
8. Антипов О.И., Нагорная М.Ю. Фрактальный анализ электрогастроэнтерографического сигнала // Биомедицинская радиоэлектроника. — 2010. — № 10. — С. 40–44.
9. Антипов О.И., Неганов В.А. Анализ и предсказание поведения временных рядов самоорганизованных экономических и биологических систем с помощью фрактальных мер // Физика волновых процессов и радиотехнические системы. — 2011. — Т. 14, № 3. — С. 78–89.
10. Антипов О.И., Неганов В.А. Анализ и прогнозирование поведения временных рядов: бифуркации, катастрофы, синергетика, фракталы и нейронные сети. — М.: Радиотехника, 2011. — 350 с.
11. Антипов О.И., Неганов В.А. Применение метода нормированного размаха Хёрста к анализу стохастических временных рядов в импульсных стабилизаторах напряжения // Физика волновых процессов и радиотехнические системы. — 2009. — Т. 12, № 3. — С. 78–85.
12. Антипов О.И., Неганов В.А. Прогнозирование и фрактальный анализ хаотических процессов дискретно-нелинейных процессов с помощью нейронных сетей // Доклады Академии наук. — 2011. — Т. 436, № 1. — С. 34–37.
13. Антипов О.И., Неганов В.А. Фрактальный анализ дискретно-нелинейных систем на примере импульсного стабилизатора, работающего в хаотическом режиме, и построение на его основе прогнозирующих нейронных сетей // Физика волновых процессов и радиотехнические системы. — 2010. — Т. 13, № 2. — С. 7–23.
14. Антипов О.И., Неганов В.А. Фрактальный анализ нелинейных систем и построение на его основе прогнозирующих нейронных сетей // Физика волновых процессов и радиотехнические системы. — 2010. — Т. 13, № 3. — С. 54–63.
15. Антипов О.И., Неганов В.А., Потапов А.А. Детерминированный хаос и фракталы в дискретно-нелинейных системах / Под ред. и с предисловием акад. Ю.В. Гуляева и чл.-корр. РАН С.А. Никитова. — М.: Радиотехника, 2009. — 235 с.
16. Антипов О.И., Повереннова И.Е., Неганов В.А., Захаров А.В. Программа автоматического распознавания стадий сна: Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2012614865 от 31.05.2012 г.
17. Белов А.М. Анализ процесса сна при полисомнографии. — М.: ТГТПС, 2000. — 81 с.
18. Головкин В.А. Нейросетевые методы обработки хаотических процессов // VII Всероссийская научно-техническая конференция «Нейроинформатика 2005»: Лекции по нейроинформатике. — М.: МИФИ, 2005. — С. 43–91.
19. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И., Гехт А.Б. Неврология. Национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 1035 с.

20. Дорошенко Л.Г. Методы и алгоритмы обработки электрофизиологических сигналов для автоматического распознавания стадий сна: автореф. дис. ... канд. техн. наук. — М., 2009. 29 с.

21. Дорошенко Л.Г., Конышев В.А., Селищев С.В. Исследование фаз сна по ЭЭГ человека на основе скрытых моделей Маркова // Медицинская техника. — 2007. — № 1. — С. 24–28.

22. Захаров Е.С. Автоматизированное распознавание стадий сна // Известия ЮФУ. Технические науки. — 2008. — № 5. — С. 117–120.

23. Захаров Е.С. Разработка метода и алгоритмов автоматического распознавания стадий сна и построения гипнограммы: автореф. дис. ... канд. техн. наук. — Таганрог, 2008. — 19 с.

24. Захаров Е.С., Кравченко П.П., Скоморохов А.А. Метод автоматизированного построения гипнограммы // Известия ТПУ. — Томск: Издательство Томского политехнического университета, 2007. — Т. 311, № 5. — С. 136–139.

25. Захаров Е.С., Кравченко П.П., Скоморохов А.А. О решении задачи классификации стадий сна // Вест. компьютерных и информационных технологий. — М.: Машиностроение, 2000. — № 5. — С. 48–53.

26. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография с элементами эпилептологии. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 187 с.

27. Семенова Н.Ю., Захаров В.С. Анализ корреляционной размерности данных ЭЭГ при эпилепсии у детей // Нелинейный мир. — 2010. — № 3, Т. 8. — С. 180–188.

28. Скоморохов А.А., Захаров Е.С. Полисомнографические исследования и задача автоматизированного построения гипнограммы // Известия ТРТУ. Тематический выпуск. «Медицинские

информационные системы». — Таганрог: ТРТУ, 2006. — № 11 (66). — С. 135–138.

29. Хакен Г. Принципы работы головного мозга: Синергетический подход к активности мозга, поведению и когнитивности деятельности. — М.: ПЕР СЭ, 2001. — 351 с.

30. Acharya U.R., Faust O., Kannathal N., Chua T. et al. Non-linear analysis of EEG signals at various sleep stages // Computer Methods and Programs in Biomedicine. — 2005. — Vol. 80 (1). — P. 37–45.

31. Antipov O.I., Neganov V.A. Neural network prediction and fractal analysis of the chaotic processes in discrete nonlinear systems // Doklady Physics. — 2011. — Vol. 56, N 1. — P. 7–9.

32. Burioka N., Kaplan D. et al. Approximate entropy of human respiratory movement during eye-closed wake and different sleep stages // Chest. — 2003. — Vol. 123 (1). — P. 80–86.

33. Burioka N., Miyata M., Cornélissen G., Halberg F. et al. Approximate entropy in the electroencephalogram during wake and sleep // J. Clin. EEG & Neuroscience. — 2005. — Vol. 36 (1). — P. 21–24.

34. Kobayashi T., Madokoro S., Ota T., Ihara H. et al. Analysis of the human sleep electroencephalogram by the correlation dimension // Psychiatry Clin. Neurosci. — 2000. — Vol. 54 (3). — P. 278–279.

35. Kugiumtzis D. State space reconstruction parameters in the analysis of chaotic time series — the role of the time window length. — 1996.

36. Madaeva I., Shevyrtaova O., Dolgikh V., Kolesnikova L. Obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome in adolescents with essential hypertension // Sleep Medicine. — 2009. — Vol. 10 (10). — P. 1167–1168.

37. Röschke J., Aldenhoff J. The dimensionality of human's electroencephalogram during sleep // Biol. Cybern. — 1991. — N 64 (4). — P. 307–313.

Сведения об авторах

Антипов Олег Игоревич — доктор физико-математических наук, профессор кафедры основ конструирования и технологий радиотехнических систем ФГОБУ ВПО «Поволжский государственный университет телекоммуникаций и информатики» (443010, г. Самара, ул. Льва Толстого, д. 23; тел.: 8 (846) 332-58-53; e-mail: oleg1307@mail.ru)

Захаров Александр Владимирович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ

Неганов Вячеслав Александрович — доктор физико-математических наук, профессор, заведующий кафедрой основ конструирования и технологий радиотехнических систем ФГОБУ ВПО «Поволжский государственный университет телекоммуникаций и информатики»

Г.В. Бондарь, В.Х. Башеев, О.В. Совпель, Е.Ю. Мирошниченко

РЕКОНСТРУКЦИЯ И СОХРАНЕНИЕ УДЕРЖИВАЮЩИХ СТРУКТУР ТАЗОВОГО ДНА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ ПО ПОВОДУ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ*Донецкий областной противоопухолевый центр (Донецк, Украина)*

Цель работы — создание универсального протокола выполнения того или иного восстановительного приема в зависимости от вида травмы замыкательного аппарата при хирургическом лечении рака прямой кишки. В исследуемую группу пациентов включены 1499 больных с опухолями прямой кишки, которым выполнены хирургические вмешательства в объеме радикальных за период с 2006 по 2010 гг. Все больные после операции разделены на группы в зависимости от тяжести повреждения диафрагмы таза. Разработана последовательность методик реконструкции удерживающих структур в зависимости от степени повреждения аноректума. Выбор метода оперативного вмешательства и способа восстановления элементов тазового дна является результатом внедрения комплекса «индивидуально-навигационной хирургии», когда хирург еще на дооперационном этапе предполагает использование последовательности технических приемов, разработанной для каждого пациента отдельно с учетом анатомических особенностей, локализации и стадии опухолевого процесса.

Ключевые слова: рак прямой кишки, хирургическое лечение

RECONSTRUCTION AND PRESERVATION OF HOLDING STRUCTURES OF PELVIC FLOOR AT THE OPERATIONS ON ACCOUNT OF RECTAL CANCER

G.V. Bondar, V.Kh. Basheev, O.V. Sovpel, E.Yu. Miroshnichenko

Donetsk Regional Antitumoral Center, Donetsk, Ukraine

The aim of the work was to create universal protocol of realization of some restorative method depending on the type of trauma of holding structure at surgical treatment of rectal cancer. The researched group of patients included 1499 patients with rectal tumors who had radical surgical interventions during 2006–2010 years. All patients after the operations were divided into the groups depending on the severity of pelvic diaphragm injury. Consequence of methods of reconstruction of holding structures depending on the degree of injury of anorectum was developed. The choice of method of operative intervention and way of reconstruction of elements of pelvic floor is the result of introduction of complex of individual navigation surgery, when the surgeon at preoperative stage offers use of consequence of technical approaches that was developed individually for each patient taking into account anatomical features, localization and stage of tumorous process.

Key words: rectal cancer, surgical treatment

На сегодняшний день любое хирургическое вмешательство, выполняемое при раке прямой кишки, должно отвечать двум современным требованиям онкохирургии: обеспечение эффективного радикализма операции и создание комфортных условий жизни пациента [1, 3].

Если в аспекте продолжительности жизни сегодня в оперативной онкопроктологии существуют четкие правила и строгие критерии онкологического оперирования вплоть до миллиметровых границ анатомических слоев диссекции, то в аспекте качества жизни после операции доступной литературе таких правил нам обнаружить не удалось. Показаниями для всех оперативных приемов, выполняемых в различных клиниках и хирургических школах, начиная от формирования гладкомышечной манжетки до имплантации запирающих устройств, являются интуитивные ощущения хирурга, эмпирический подход, основанный на его опыте, квалификация, уровне медицинских знаний, а нередко и темпераменте [2].

Цель работы: разработка универсального протокола выполнения того или иного восстановительного приема в зависимости от вида травмы при хирургическом лечении рака прямой кишки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследуемую группу пациентов, включены 1499 больных с опухолями прямой кишки, которым выполнены хирургические вмешательства в объеме радикальных за период с 2006 по 2010 гг.

Таблица 1
Спектр выполняемых оперативных вмешательств ДООЦ в 2006–2011 гг.

Операция	Количество	
	п	%
Экстирпация	37	2,5 ± 0,4
Брюшноанальная резекция (БАР)	1042	69,5 ± 1,2
Брюшнонаданальная резекция (БНАР)	106	7,1 ± 0,7
Операция Дюамеля	4	0,3 ± 0,1
Чрезбрюшная резекция	302	20,1 ± 1,0
Операция Гартмана	7	0,7 ± 0,2
Операция Иноятта	1	0,1 ± 0,1
Всего	1499	100

Сфинктерсохраняющие хирургические вмешательства были произведены 1454 (96,99 ± 2,1 %) больным исследуемой группы.

Все больные после операции с первичным восстановлением непрерывности ЖКТ распределены на 4 группы в зависимости от тяжести повреждения диафрагмы таза:

1-я степень диагностируется при выполнении чрезбрюшной резекции прямой кишки, наданальной резекции, операции Дюамеля, характеризуется следующими видами травмы — резекция прямой кишки, пересечение анальнокопчиковой связки, низведение кишки на промежность.

2-я степень диагностируется при выполнении БАР при верхне- и среднеампулярной локализации рака прямой кишки. К описанным выше вариантам добавляется частичное пересечение внутреннего сфинктера, лобковопрямокишечной мышцы и леваторной пластины.

3-я степень диагностируется при выполнении БАР по поводу нижнеампулярного отдела прямой кишки. Подразумевает добавление к вышеперечисленному полного удаления внутреннего сфинктера и лобковопрямокишечной петли, девульсии анального канала и утраты глубокой порции наружного сфинктера.

4-я степень диагностируется при БАР по поводу нижнеампулярной и анальной локализации опухоли. К вышеперечисленному списку добавляется полное пересечение леваторов, сохранение только подкожной порции анального сфинктера и гемирезекции анального канала

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Первая степень повреждения диафрагмы таза предполагает использование следующих методик.

При выполнении передней резекции обязательным является формирование инвагинационно-дубликатурного колоректального анастомоза — как из соображений надежности, так и в преломлении улучшения качества жизни, поскольку данный тип соустья обладает эффективным антирефлюксным механизмом, являющимся фактором профилактики синдрома неполного опорожнения [4].

Сущность метода заключается в формировании при анастомозировании прямой и сигмовидной кишки инвагината, который погружается в ампулу прямой кишки. Таким образом, продвижение кишечного содержимого возможно только в направлении перистальтической волны, и даже при выраженной мышечной констрикции собственной мышечной оболочки прямой кишки и при удерживании кишечного содержимого сфинктерным аппаратом не происходит рефлюкса в направлении сигмовидной кишки.

При выполнении любой операции с низведением ободочной кишки на промежность обязательным условием (при сохраненном достаточном кровоснабжении) должно быть низведение в анальный канал трансплантата без брыжейки [5]

После подготовки трансплантата для низведения отмечается приблизительный уровень жизнеспособности трансплантата, выше которого на расстоянии 5—6 см удаляется брыжейка ободочной кишки, отсекаются подвески кишки. На заведомо нежизнеспособный дистальный сегмент сигмо-

видной кишки накладывается шелковая лигатура № 5,0, вследствие чего происходит перераспределение объемного кишечного кровотока — кровь не поступает в нежизнеспособные отделы толстой кишки, которые будут в последствии удалены. Усиливается кровоток по коллатеральным сосудам стенки жизнеспособного трансплантата, что визуально проявляется появлением артериального кровотечения из ложа отсеченных подвесков.

При выполнении брюшнонаданальной резекции традиции клиники к максимальному сохранению всей целостности мышечного комплекса диафрагмы таза послужили толчком к разработке техники диссекции, позволяющей сохранить мышечные волокна *pars longitudinale* [10]. После мобилизации кишки с опухолью на 3—5 см выше уровня диафрагмы таза прямая кишка пересекается между двумя линиями аппаратных швов. Определяется дистальный уровень жизнеспособности трансплантата, на этом уровне кишка пересекается между двумя линиями аппаратных швов, препарат удаляется. На промежность эвагинируется культя прямой кишки (рис. 1). На эвагинированной на промежность культе прямой кишки сепаруются мышечная и слизистая оболочки культи, мышечная оболочка погружается в малый таз, через сформированный тоннель проводится трансплантат сигмовидной кишки с избытком 3—4 см над уровнем перианальной кожи, который фиксируется к эвагинированной культе. Низведенный на промежность трансплантат сигмовидной кишки, мышечно-слизистый тоннель помещается в ложе удаленной прямой кишки, представляющее собой весь сохраненный удерживающий комплекс — наружный сфинктер, внутренний сфинктер, леваторная группа и частично сохраненные элементы собственно-мышечной оболочки культи прямой кишки.

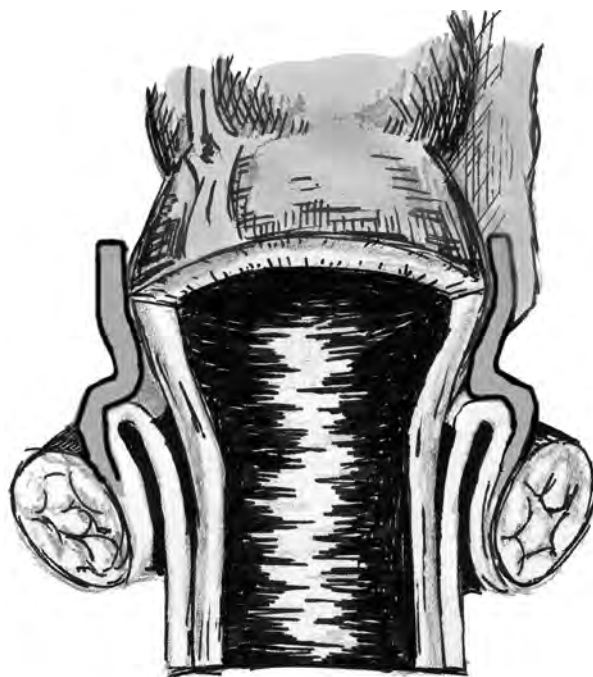


Рис. 1. Брюшнонаданальная резекция прямой кишки. Через отсепарованный слизистомышечный футляр низведена сигмовидная кишка.

- Извлечение опухоли прямой кишки должно быть трансабдоминальным.
- Девульсия анального канала недопустима.

Вторая степень повреждения диафрагмы таза предполагает использования следующих методик:

- Низведение трансплантата без брыжейки (при сохраненном достаточном кровоснабжении).
- Извлечение опухоли прямой кишки должно быть трансабдоминальным, при невозможности выполнения трансабдоминального извлечения опухоль извлекается ретроградно [9]. После мобилизации прямой кишки с опухолью до диафрагмы таза *над опухолью* кишка на расстоянии 2 см пересекается между аппаратными швами.

Сущность идеи заключается в разнонаправленной тракции за тесемки, фиксированные к прямой кишке с опухолью и трансплантату кишки для низведения, благодаря чему препарат извлекается из брюшной полости ретроградно, а тракция за тесемку, фиксированную при пересечении кишки к трансплантату, позволяет низвести его на промежность (рис. 2).

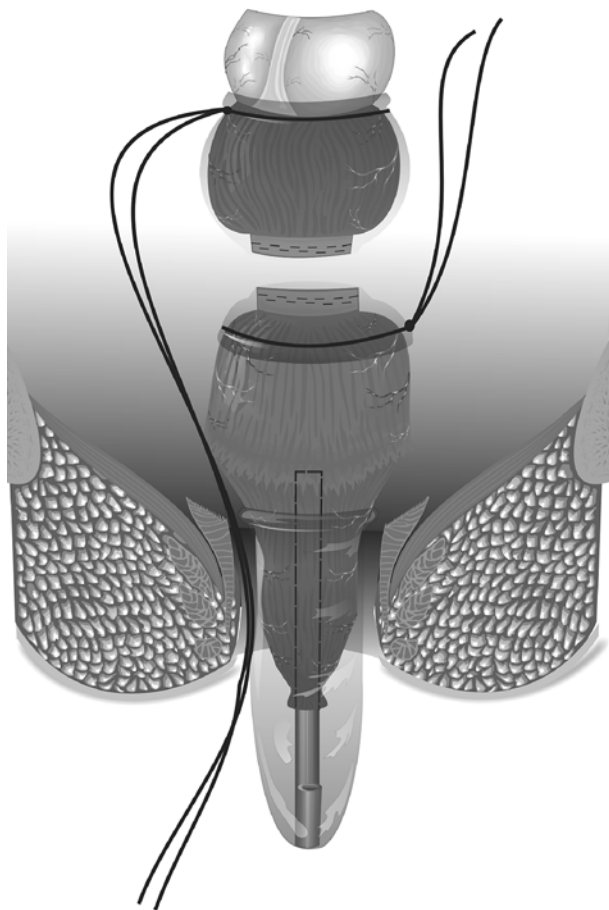


Рис. 2. Ретроградное извлечение опухоли. Разнонаправленная тракция прямой кишки с опухолью и трансплантата для низведения.

- Девульсия анального канала недопустима.
- При локализации опухоли в средне- и верхнеампулярном отделе при выполнении БАР оптимальным в функциональном отношении является проведение тотальной реконструкции диафрагмы таза [7].

При демуккозации анального канала по задней стенке анального канала пересекается крестцовая фасция, формируется тоннель в брюшную полость, в который вводится указательный палец правой руки, последующая тракция пальцем по направлению от малого таза в сторону анального канала каудально приводит к выделению по задней стенке прямой кишки мышечного комплекса, который включает в себя внутренний сфинктер прямой кишки, элементы лобковопрямокишечной мышцы, леваторы анального канала и, частично, элементы собственно мышечной оболочки прямой кишки, после чего прямая кишка циркулярно мобилизуется в пределах указанных границ (рис. 3).

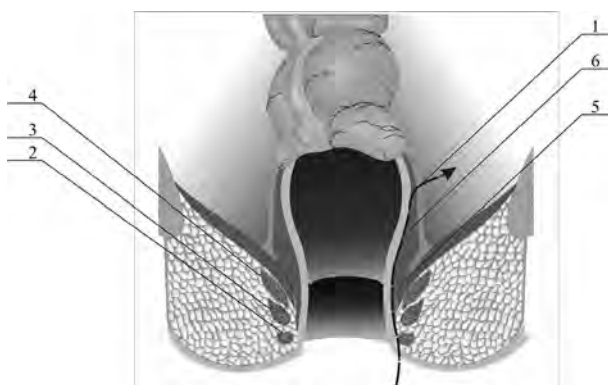


Рис. 3. Объем сохраняемого мышечного каркаса диафрагмы таза: 1 – линия пересечения мышечных элементов диафрагмы таза; 2 – подкожная порция наружного сфинктера; 3 – поверхностная порция наружного сфинктера; 4 – глубокая порция наружного сфинктера; 5 – леваторы анального канала; 6 – собственная мышечная оболочка прямой кишки.

При отсутствии анатомического слоя для диссекции внутреннего сфинктера и элементов собственно мышечной оболочки прямой кишки показано проведение высокой демуккозации анального канала с применением сфинктеролеваторопластики [8]. Демуккозация анального канала заканчивается пересечением внутреннего анального сфинктера и частичным пересечением леваторов анального канала с сохранением наружного анального сфинктера.

На трансплантат сигмовидной кишки одевается резиновый колпачок, к которому фиксируется марлевая тесемка, после чего низведенная кишка возвращается в брюшную полость. Крючками растягивается операционная рана. Волокна пересеченных мышц — лобковокопчиковой мышцы сзади, копчиковой мышцы справа и слева, подвздошнокопчиковой мышцы справа и слева, расположенные свободно в операционной ране по задней стенке анального канала, сшиваются между собой двумя П-образными швами. Восстановление леваторных элементов подразумевает собой частичное восстановление пересеченного внутреннего сфинктера в зоне взаимного переплетения волокон. Трансплантат фиксируется к перианальной коже узловыми шелковыми швами. (рис. 4).

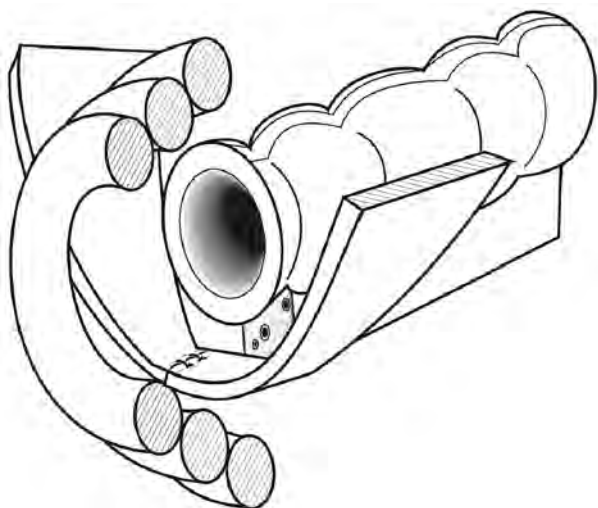


Рис. 4. Сфинктеролеваторопластика.

Третья степень повреждения диафрагмы таза предполагает использования следующих методик:

- Низведение трансплантата без брыжейки (при сохраненном достаточном кровоснабжении).
- Извлечение опухоли прямой кишки должно быть трансабдоминальным, при невозможности выполнения трансабдоминального извлечения опухоль извлекается ретроградно.
- Девульсия анального канала недопустима.
- Выполнение сфинктеролеваторопластики.
- При сомнительной жизнеспособности трансплантата показано проведение леваторопластики с фиксацией леваторов в тоннеле брыжейки низведенной кишки (рис. 5).



Рис. 5. Леваторопластика.

Рассеченные при деукузации по задней стенке прямой кишки внутренний сфинктер и лобково-прямокишечную мышцу фиксируют на двух зажимах. На дистальном жизнеспособном участке сигмовидной кишки в бессосудистой зоне между брыжейкой и стенкой кишки тупым и острым путем образуют тоннель до 2 см в диаметре. Участок с тоннелем помещают в деукузированный анальный канал. В тоннель проводят ранее взятые на зажимы волокна лобковопрямокишечной мышцы и волокна мышц анального сфинктера, сшивают

между собой П-образными швами и фиксируют к задней стенке низведенной кишки внутри тоннеля, располагая их таким образом между задней стенкой сигмовидной кишки и ее брыжейкой, сохраняя кровоснабжение дистального отдела трансплантата.

Четвертая степень повреждения диафрагмы таза предполагает использования следующих методик:

- Низведение трансплантата без брыжейки.
- Ретроградное извлечение опухоли.
- Девульсия анального канала недопустима.

При деукузации с сохранением только подкожной порции наружного сфинктера проведение леваторосфинктеропластики [6] с фиксацией элементов леваторной группы к низведенному трансплантату с формированием ложа анального канала, в котором трансплантат низведенной кишки последовательно окружен мышечными волокнами лобкобопримокишечной и лобковокопчиковой мышц, волокнами подкожной порции, наружного анального сфинктера (рис. 6).

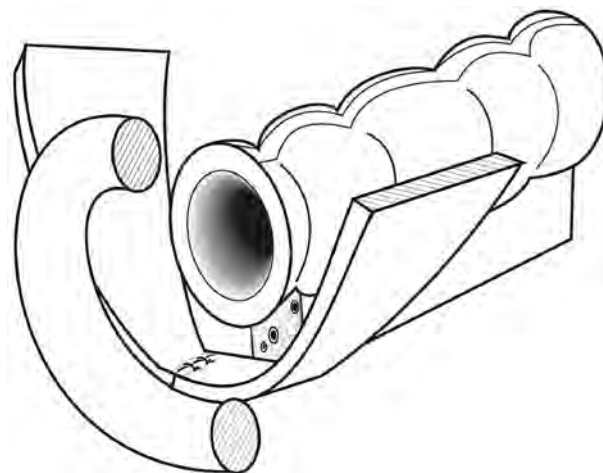


Рис. 6. Леваторосфинктеропластика.

- При пересечении леваторных элементов на протяжении проведения леваторопластики с поворотом по оси участка толстой кишки в анальном канале (рис. 7).

Пересеченные во время деукузации анального канала и резекции прямой кишки предварительно взятые на лигатуры леваторы подшиваются к противоположным стенкам низведенной толстой кишки на участке, расположенном в анальном канале. Реализация идеи удерживания кишечного содержимого осуществляется тоническим сужением просвета низведенной толстой кишки, которое происходит вследствие сокращения леваторов, благодаря чему производится частичный поворот низведенного трансплантата по оси.

При гемиррезекции анального канала осуществляется последовательное восстановление пересеченных мышечных элементов анального сфинктера и проведение леваторосфинктеропластики с восстановлением элементов леваторной группы.

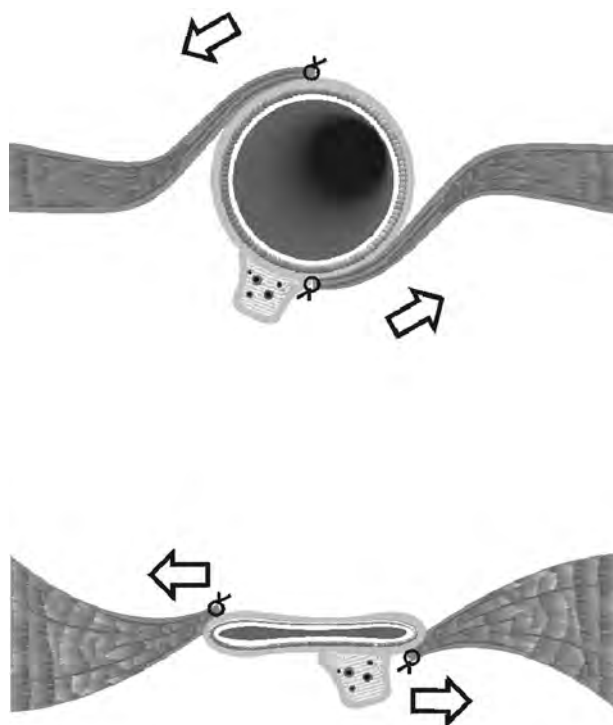


Рис. 7. Леваторопластика со смещением трансплантата по оси.

Спектр выполненных реконструктивных методик в группах больных в зависимости от степени повреждения удерживающих структур представлен в таблице 2.

ВЫВОДЫ

Предложенная последовательность методик представляет собой жесткий алгоритм выбора того или иного способа реконструкции удерживающих структур в зависимости от степени травмы замыкательного аппарата которая определяется на основании локализации и распространен-

ности опухоли, выбора метода восстановления кишечной непрерывности после этапа резекции, особенностей течения самой операции и уровнем пересечения сфинктерного аппарата. Выбор метода оперативного вмешательства и способа восстановления элементов тазового дна является результатом внедрения комплекса «индивидуально-навигационной хирургии», когда хирург еще на дооперационном этапе, основываясь на точной МР-диагностике, предполагает использование последовательности технических приемов, разработанной для каждого пациента отдельно с учетом анатомических особенностей и стадии опухолевого процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров В.Б. Рак прямой кишки. — М.: Вузовская книга, 2001. — 208 с.
2. Бондарь Г.В., Башеев В.Х., Золотухин С.Э. и др. Применение брюшно-анальной резекции со леваторосфинктеропластикой при лечении рака нижнеампулярного отдела прямой кишки // Клін. хірургія. — 1996. — Вып. 6. — С. 22–24.
3. Воробьев Г.И., Царьков П.В., Сорокина Е.В. и др. Возможности функционально-сохраняющей хирургии в лечении рака нижнеампулярного отдела прямой кишки // Актуальные проблемы колопроктологии: Тез докл. 6-науч. конф. с междунар. участ., посвящен. 40-летию ГНЦК. — М., 2005. — С. 190–192.
4. Способ формирования толсто-толстокишечного дубликатурного анастомоза: А.с. 1034718 СССР / Бондарь Г.В., Кравцова В.Н. (СССР). — № 328832. — Оpubл. 09.03.83, Бюл. № 30. — 3 с.
5. Спосіб візуалізації рівня життєздатності трансплантату при черевноанальній резекції з приводу раку: Патент № 10173 від 15.11.2005 / Бондар Г.В., Бондаренко М.В., Совпель О.В. — Бюл. № 11.

Таблица 2
Виды методов реконструкции удерживающего аппарата в группах больных в зависимости от степени повреждения диафрагмы таза

Метод реконструкции	Степень травмы					Всего	
	1-я (n = 412)		2-я (n = 596)	3-я (n = 360)	4-я (n = 86)		
	Операций	Приемов	Приемов	Приемов	Приемов	Операций	Приемов
Низведение без брыжейки	110	106 (96,36 %)	542 (90,94 %)	324 (90,0 %)	82 (95,35 %)	1152	1054 (91,49 %)
Сохранение продольной мышцы при БНАР	106	88 (83,02 %)	—	—	—	106	88 (83,02 %)
сохранение внутреннего сфинктера	—	—	168 (28,19 %)	—	—	596	168 (28,19 %)
Абдоминальное извлечение опухоли	110	110 (100 %)	448 (75,17 %)	143 (39,72 %)	52 (60,47 %)	1152	753 (65,36 %)
Сфинктеролеваторопластика	—	—	273 (45,81 %)	214 (59,44 %)	—	956	487 (50,94 %)
Леваторосфинктеропластика	—	—	—	—	64 (74,42 %)	86	64 (74,42 %)
Леваторопластика	—	—	29 (4,87 %)	18 (5,0 %)	14 (16,27 %)	1042	61 (5,85 %)
Леваторопластика с поворотом оси	—	—	—	—	8 (9,30 %)	86	8 (9,30 %)

Примечание: * — количество операций, при котором возможно выполнение того или иного реконструктивного приема;
** — количество выполненных реконструктивных приемов при данном виде операции.

6. Спосіб леваторосфинктеропластики при черевноанальній резекції прямої кишки з приводу раку / Патент № 29974 від 11.02.2008 / Бондар Г.В., Башеев В.Х., Совпель О.В. — Бюл. № 3.

7. Спосіб реконструкції тазової діафрагми при черевноанальній резекції з приводу раку: Патент № 34574 від 11.08.2008 / Бондар Г.В., Башеев В.Х., Совпель О.В. — Бюл. № 15.

8. Спосіб сфинктеролеваторопластики при черевноанальній резекції прямої кишки з приво-

ду раку: Патент 69136 від 25.04.2012 / Бондар Г.В., Башеев В.Х., Совпель О.В.

9. Спосіб хірургічного лікування раку прямої кишки: Патент № 9895 від 17.10.2005 / Бондар Г.В., Башеев В.Х., Совпель О.В., Бондаренко М.В., Сидюк А.В. — Бюл. № 10.

10. Спосіб хірургічного лікування раку прямої кишки: Патент № 27616 від 12.11.2006 / Бондар Г.В., Башеев В.Х., Совпель О.В., Бондар О.В., Башеев О.В. — Бюл. № 18.

Сведения об авторах

Бондарь Григорий Васильевич – Академик АМН Украины, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, генеральный директор Донецкого областного противоопухолевого центра

Башеев Владимир Харитонович – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, лучевых методов диагностики и лечения ФПО Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, заведующий проктологической службой Донецкого областного противоопухолевого центра

Совпель Олег Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, заведующий хирургическим отделением Донецкого областного клинического территориального объединения (83034, Украина, г. Донецк, ул. Клиническая, 11; тел.: +3 (8050) 571-60-09; e-mail: hydralisk@meta.ua)

Мирошниченко Евгений Юрьевич – врач-хирург-онколог Донецкого областного клинического территориального объединения

Д.Н. Зайцев, А.В. Говорин

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ

ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (Чита)

Целью работы было изучение взаимосвязи между структурно-функциональными изменениями миокарда и параметрами вариабельности ритма сердца у больных хроническим простатитом.

Обследован 51 больной хроническим простатитом, средний возраст — $34,2 \pm 8,1$ года. В исследование не включались пациенты старше 45 лет, имевшие различные заболевания сердца, артериальную гипертензию в анамнезе и воспалительные заболевания любой группой локализации. Эхокардиографическое исследование проводилось по стандартной методике на аппарате «VIVID-3-expert GE». Всем больным проводилось холтеровское суточное мониторирование ЭКГ с анализом показателей вариабельности ритма сердца.

У больных хроническим простатитом выявлено нарушение вегетативной регуляции сердечной деятельности в виде гиперсимпатикотонии и значительного снижения защитной вагусной активности. Основные отличия структурно-функциональных показателей миокарда касались таких показателей, как толщина задней стенки, межжелудочковая перегородка, масса миокарда левого желудочка, время изоволюметрического расслабления левого желудочка, которые у больных с диастолической дисфункцией левого желудочка и дилатацией левого предсердия значительно превышали аналогичные параметры у лиц без изменений миокарда левого желудочка и предсердия, а также у лиц контрольной группы. Наиболее низкие значения показателей вариабельности ритма сердца зарегистрированы у пациентов со структурно-функциональными изменениями миокарда левого предсердия и нарушением диастолической функции левого желудочка. Таким образом, одним из механизмов ремоделирования левого желудочка у больных хроническим простатитом, является вегетативный дисбаланс с гиперсимпатотонией, сопровождающейся снижением основных спектральных, временных и геометрических показателей вариабельности ритма сердца. Длительная активация симпатического звена вегетативной нервной системы может прямо или опосредованно (через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему) инициировать и поддерживать процессы избыточного роста кардиомиоцитов, способствуя нарушению функции расслабления левого желудочка у больных хроническим простатитом.

Ключевые слова: вариабельность ритма сердца, левый желудочек, хронический простатит

HEART RATE VARIABILITY AND STRUCTURAL AND FUNCTIONAL DISORDERS OF MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH CHRONIC PROSTATITIS

D.N. Zaitsev, A.V. Govorin

Chita State Medical Academy, Chita

The aim of work was to study the relationship between structural and functional changes in the myocardium and the parameters of heart rate variability in patients with chronic prostatitis.

The study included 51 patient with chronic prostatitis of average age $34,2 \pm 8,1$ years. The study excluded patients older than 45 years, with various heart diseases, arterial hypertension and a history of inflammatory diseases of any other localization. Echocardiography research was carried out by standard methods on the device "VIVID-3-expert GE". All the patients had Holter ECG monitoring with analysis of heart rate variability. In patients with chronic prostatitis the disorder of vegetative cardiovascular regulation of cardiac activity in the form of hypersympathotony and significant reduction of protective vagal activity was revealed. Main differences of structural and functional parameters of myocardium related to such indices as the thickness of the posterior wall, interventricular septum, left ventricular myocardial mass, time, isovolumetric relaxation of the left ventricle, which in patients with diastolic dysfunction of the left ventricle and left atrium dilatation significantly higher than those settings intact myocardium of the left ventricle and atrium, as well as a control group. The lowest values of heart rate variability reported in patients with structural and functional changes in the myocardium of the left atrium and diastolic dysfunction of the left ventricular. Thus, one of the mechanisms of left ventricular remodeling in patients with chronic prostatitis, a vegetative imbalance with sympathotony associated with lower basic spectral, temporal and geometry of heart rate variability. Prolonged activation of the sympathetic nervous system, autonomic managers may directly or indirectly (through the renin-angiotensin-aldosterone system) to initiate and maintain the processes of excessive growth of cardiomyocytes, contributing to dysfunction of left ventricular relaxation in patients with chronic prostatitis.

Key words: variability the rhythm of heart, left ventricle, chronic prostatitis

Одним из самых распространенных урологических заболеваний у мужчин является хронический простатит [8, 9]. По мнению отечественных и зарубежных урологов, психотерапевтов, хронический простатит является довольно сильным психотравмирующим фактором для пациентов, что определяется преобладанием в клинической кар-

тине таких синдромов, как болевой, дизурический и синдром нарушения половой функции [4, 11]. Одним из ключевых звеньев в патогенетической схеме психопатологических расстройств является стресс, сопровождающийся вегетативным дисбалансом с преимущественной активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы [1,

2]. В настоящее время наиболее перспективным неинвазивным инструментальным методом, позволяющим определить функциональное состояние вегетативной нервной системы, является исследование вариабельности ритма сердца [10, 12, 13]. В то же время работ, посвященных изучению вариабельности ритма сердца при хроническом простатите, в литературе нет. Одной из ранних причин дисфункции сердечной мышцы при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, в том числе и некоронарогенных, является структурное ремоделирование миокарда [3, 6, 7]. Так, в единичных сообщениях отмечено нарушение процессов расслабления миокарда у больных ХП [5], однако вопрос о механизмах их развития при данном заболевании до сих пор остается открытым.

Цель исследования: изучение взаимосвязи между структурно-функциональными изменениями миокарда и параметрами вариабельности ритма сердца у больных хроническим простатитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящей работе представлены результаты обследования 51 больного хроническим простатитом (ХП), средний возраст составил $34,2 \pm 8,1$ года. Контрольную группу составили 18 здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту с основной группой пациентов. В исследование не включались пациенты старше 45 лет, имевшие различные заболевания сердца, артериальную гипертензию в анамнезе и воспалительные заболевания любой другой локализации. Эхокардиографическое исследование проводилось по стандартной методике на аппарате «VIVID-3-expert GE» с определением комплекса общепринятых морфофункциональных параметров. Для оценки диастолической функции левого желудочка проводилось исследование трансмитрального потока из апикального доступа в 4-камерном сечении. Определялись следующие величины: максимальная скорость потока быстрого наполнения (Е; м/с); максимальная скорость потока артериального наполнения (А; м/с); отношение Е/А (усл. ед.). Всем больным проводилось холтеровское суточное мониторирование ЭКГ с анализом спектральных, временных и геометрических показателей вариабельности ритма сердца (ВРС) при помощи мониторингового комплекса «Astrocard» с одноименным программным обеспечением.

При автоматизированном спектральном анализе ВРС рассчитывались следующие показатели: Tr ($мс^2$) — общая мощность колебаний длительности интервалов $R-R$ — интегральный показатель, характеризующий ВРС в целом, отражает воздействие как симпатического, так и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы; VLF ($мс^2$) — мощность в диапазоне очень низких частот (0,003–0,04 Гц) — маркер церебральной симпатико-адреналовой активности; LF ($мс^2$) — мощность в диапазоне низких частот (0,04–0,15 Гц) — маркер симпатических механизмов регуляции; HF ($мс^2$) — мощность в диапазоне высоких частот (0,15–0,4 Гц) — маркер вагусных

влияний; LF/HF — показатель баланса симпатической и парасимпатической активности.

Во временной области оценивались следующие параметры: $SDNN$ (мс) — стандартное отклонение величин нормальных интервалов $R-R$ — интегральный показатель баланса двух частей вегетативной нервной системы; $SDANN$ (мс) — стандартное отклонение от средних длительностей синусовых интервалов $R-R$, рассчитанных на всех 5-минутных участках записи ЭКГ; $SDNN\ index$ (мс) — средняя для стандартных отклонений от средних значений продолжительности синусовых интервалов $R-R$ на всех 5-минутных участках записи ЭКГ; $PNN50$ (%) — доля последовательных интервалов $N-N$, различие между которыми превышает 50 мс; $RMSSD$ (мс) — квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов $N-N$.

Значения двух последних показателей определяются преимущественно влиянием парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Геометрический показатель: $TINN$ (мс) — индекс триангулярной интерполяции гистограммы интервалов $R-R$.

Все больные дали письменное информированное согласие на участие в исследовании, строго соблюдались требования Хельсинской декларации.

Статистическая обработка материала проведена с применением пакета статистических программ «Statistica 6.0». Данные представлены в виде медианы [25-й; 75-й перцентили]. Полученные данные не подчинялись закону нормального распределения (по критерию Колмогорова — Смирнова), в связи с чем статистическую значимость межгрупповых различий оценивали с помощью U-теста Манна — Уитни. Корреляционный анализ проводился с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при двустороннем уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении ЭхоКГ были изучены параметры трансмитрального потока. Из четырех известных типов потока (нормальный, гипертрофический, псевдонормальный, декомпенсированный) у больных ХП встречались 2 типа — нормальный (76,5 %) и гипертрофический (у 23,5 % пациентов). Эхокардиографические признаки незначительной дилатации левого предсердия были зафиксированы у 6 (11,7 %) пациентов.

В дальнейшем у пациентов, распределенных на две группы в зависимости от наличия структурно-функциональных изменений миокарда (нарушение диастолической функции левого желудочка и/или расширение левого предсердия (1-я группа), либо их отсутствия (2-я группа), были изучены большинство кардиогемодинамических показателей. Так, основные отличия касались таких показателей, как толщина задней стенки (ТЗС), межжелудочковая перегородка (МЖП), масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), время изоволюметрического расслабления левого желудочка (ВИВР), которые у

больных 1-й группы значительно превышали аналогичные параметры лиц 2-й и контрольной группы ($p < 0,05$). Толщина задней стенки ЛЖ у пациентов со структурно-функциональными изменениями миокарда превышала данный параметр лиц 2-й и контрольной группы на 24 % и 21 % соответственно. Межжелудочковая перегородка и ИММЛЖ были увеличены на 17 %, по сравнению с аналогичным показателем здоровых лиц. Такие показатели, как конечный систолический размер (КСР), конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический объем (КСО), конечный диастолический объем (КДО), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), ударный объем (УО) левого желудочка, у лиц 1-й группы отличались лишь от параметров лиц группы контроля ($p < 0,05$) (табл. 1).

Так, среднее значение ММЛЖ у больных 1-й группы было больше аналогичного параметра пациентов без структурно-функциональных изменений миокарда и лиц контрольной группы в 1,2 и 1,3 раза соответственно. При отсутствии значимых отклонений размеров левого предсердия (ЛП) от нормативных значений было выявлено достоверное увеличение его переднезаднего размера на 25 % у пациентов 1-й группы, по сравнению с параметрами лиц группы контроля ($p = 0,000...$).

При анализе показателей вариабельности ритма сердца было зафиксировано снижение основных спектральных, временных и геометрических

параметров ВРС у больных 1-й группы, по сравнению с аналогичными параметрами пациентов без структурно-функциональных нарушений миокарда и лиц контроля. Так, у больных 1-й группы отмечалось значительное снижение спектрального показателя Тр — на 21,5 %, по сравнению с аналогичным параметром пациентов 2-й группы, и на 44,3 % — по сравнению с лицами контрольной группы ($p < 0,05$). Аналогичные изменения касались временного показателя SDNN, отражающего общий тонус вегетативной нервной системы (на 20 % и 33 % ниже данного параметра больных 2-й группы и здоровых лиц соответственно), SDANN — маркера симпатических влияний (снижен на 17 % и 30 % соответственно) и геометрического показателя TINN. Такие параметры, как LF, HF, RMSSD, были одинаково снижены у лиц 1-й и 2-й группы, по сравнению с данными показателями здоровых лиц, при этом соотношение LF/HF в изучаемых группах больных, напротив, было увеличено в 3 раза, что свидетельствует о преобладании симпатических влияний на сердечный ритм у больных хроническим простатитом (табл. 2).

В дальнейшем был проведен анализ корреляционных взаимоотношений между показателями вариабельности ритма сердца и морфофункциональными параметрами миокарда у больных хроническим простатитом. Так, большинство спектральных, временных и геометрических показателей

Таблица 1
Изменения кардиогемодинамических показателей у больных хроническим простатитом в зависимости от структурно-функциональных изменений миокарда левого желудочка (медиана [25-й; 75-й перцентили])

Показатель	Контрольная группа ($n = 18$)	Группа 2, больные ХП без структурно-функциональных изменений миокарда ($n = 33$)	Группа 1, больные ХП со структурно-функциональными изменениями миокарда ($n = 18$)	p
ЛП (см)	3,1 [2,8; 3,2]	3,7 [#] [3,4; 3,9]	3,9* [3,7; 4,4]	$p_{1-к} = 0,000...$ $p_{2-к} = 0,000...$
КСР (см)	3,0 [2,9; 3,2]	3,2 [2,9; 3,4]	3,2* [3,2; 3,2]	$p_{1-к} = 0,02$
КДР (см)	4,4 [4,4; 4,5]	5,1* [4,7; 5,4]	4,9* [4,6; 5,1]	$p_{1-к} = 0,000...$ $p_{2-к} = 0,000...$
ТЗС ЛЖ (см)	0,88 [0,87; 0,93]	0,90 [0,86; 1,00]	1,09*. [#] [1,0; 1,1]	$p_{1-2} = 0,008$ $p_{1-к} = 0,000...$
МЖП (см)	0,94 [0,93; 0,95]	0,9 [0,8; 1,0]	1,1*. [#] [1,1; 1,1]	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-к} = 0,000...$
КСО ЛЖ (мл)	35 [32,21; 40,96]	41,0 [32,0; 47,0]	41,0* [35,0; 41,0]	$p_{1-к} = 0,02$
КДО ЛЖ (мл)	90,52 [87,68; 92,44]	124* [102; 141]	113* [97,0; 124]	$p_{2-к} = 0,000...$ $p_{1-к} = 0,000...$
УО ЛЖ (мл)	55,47 [50,85; 59,42]	83,0* [72,0; 93,0]	72,0* [65,0; 83,0]	$p_{2-к} = 0,000...$ $p_{1-к} = 0,000...$
СИ	3,9 [3,5; 4,1]	3,0* [2,6; 3,6]	2,4* [2,3; 2,7]	$p_{2-к} = 0,000...$ $p_{1-к} = 0,000...$
ФВ (%)	70 [65,0; 71,0]	67,0 [64,0; 71,0]	65,0 [64,0; 67,0]	нд
ММЛЖ (г)	152,9 [149,2; 156,5]	164,0* [147; 175]	200,0*. [#] [181; 213]	$p_{1-2} = 0,02$ $p_{2-к} = 0,02$ $p_{1-к} = 0,000...$
ИММЛЖ (г/м ²)	83,31 [74,06; 87,88]	92* [80; 103]	98* [94; 103]	$p_{2-к} = 0,02$ $p_{1-к} = 0,000...$
ВИВР (мс)	128 [123; 143]	78,0* [72,0; 94,0]	95*. [#] [87,0; 139,0]	$p_{1-2} = 0,04$ $p_{2-к} = 0,000...$ $p_{1-к} = 0,02$
ФМН (мс)	168 [167; 178]	177 [155; 222]	172 [143; 222]	нд

Примечание: $p_{1-к}$ — достоверность различий между 1-й группой и показателями лиц группы контроля; $p_{2-к}$ — достоверность различий между 2-й группой и показателями лиц группы контроля; p_{1-2} — достоверность различий между показателями пациентов 1-й и 2-й группы; нд — различия недостоверны.

Таблица 2

**Спектральные, временные и геометрические показатели variability ритма сердца
у больных хроническим простатитом**

Показатель	Контрольная группа (n = 18)	Группа 2, больные ХП без структурно-функциональных изменений миокарда (n = 33)	Группа 1, больные ХП со структурно-функциональными изменениями миокарда (n = 18)	p
Tr (мс ²)	41474 [36480; 41563]	29443 [#] [22634; 39571]	23115 ^{*, #} [14254; 30729]	p ₁₋₂ = 0,027 p _{2-к} = 0,02 p _{1-к} = 0,007
VLF (мс ²)	2538 [1807; 2756]	2244 [1751; 3264]	1835 [1452; 2522]	нд
LF (мс ²)	2460 [2453; 2504]	1477 [#] [964; 2004]	1398 [#] [705; 1834]	p _{1-к} = 0,017 p _{1-к} = 0,04
HF (мс ²)	952 [897; 1338]	294 [#] [169; 510]	256,5 [#] [135; 458]	p _{1-к} = 0,001 p _{2-к} = 0,002
LF/HF	1,83 [1,74; 2,63]	5,29 [#] [3,59; 6,69]	5,47 [#] [4,04; 6,74]	p _{1-к} = 0,005 p _{2-к} = 0,004
SDNN (мс)	199 [189; 199]	166 [146; 192]	134 ^{*, #} 115; 170]	p ₁₋₂ = 0,005 p _{1-к} = 0,005
SDANN (мс)	182 [181; 182]	152 [134; 188]	126,5 ^{*, #} [88; 154]	p ₁₋₂ = 0,018 p _{1-к} = 0,007
SDNNi (мс)	77 [66; 79]	66,0 [58,0; 76,0]	62,5 [47,0; 72,0]	нд
PNN50 (%)	21,25 [16,72; 26,1]	11,06 [7,86; 23,06]	9,96 [#] [5,05; 14,91]	p _{1-к} = 0,013
RMSSD (мс)	60 [52; 64]	34,0 [#] [29,0; 47,0]	33,0 [#] [24,0; 38,0]	p _{1-к} = 0,002 p _{2-к} = 0,01
TINN (мс)	805,5 [647; 963]	670 [626; 781]	551 ^{*, #} [421; 736]	p ₁₋₂ = 0,017 p _{1-к} = 0,005

Примечание: p_{1-к} – достоверность различий между 1-й группой и показателями лиц группы контроля; p_{2-к} – достоверность различий между 2-й группой и показателями лиц группы контроля; p₁₋₂ – достоверность различий между показателями пациентов 1-й и 2-й группы; нд – различия недостоверны.

ВРС было связано прямой положительной связью средней силы с соотношением Е/А, характеризующим диастолическую функцию левого желудочка (SDNN = 0,71; SDANN = 0,69; SDNNi = 0,51; Tr = 0,69; VLF = 0,57 при p ≤ 0,02). Аналогичный характер и силу связи имел маркер симпатической активности LF и такие структурно-функциональные параметры, как КСР, МЖП, ММАЖ и частота сердечных сокращений. Временные показатели rMSSD и pNN50, характеризующие защитную вагусную активность вегетативной нервной системы, напротив, были отрицательно связаны с частотой сердечных сокращений.

Таким образом, одним из механизмов ремоделирования левого желудочка у больных хроническим простатитом, вероятно, является вегетативный дисбаланс с гиперсимпатотонией, сопровождающейся снижением основных спектральных, временных и геометрических показателей variability ритма сердца. Длительная активация симпатического звена ВНС, как известно, может прямо или опосредованно (через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему) инициировать и поддерживать процессы избыточного роста кардиомиоцитов, способствуя гипертрофии миокарда и нарушению функции расслабления левого желудочка [14].

ВЫВОДЫ

1. У больных хроническим простатитом имеет место нарушение вегетативной регуляции сердечной деятельности в виде гиперсимпатикотонии и значительного снижения защитной вагусной активности.

2. Наиболее низкие значения показателей variability ритма сердца зарегистрированы у пациентов со структурно-функциональными изменениями миокарда левого предсердия и нарушением диастолической функции левого желудочка.

3. Выявленные кардиогемодинамические нарушения, возможно, могут ухудшать сердечно-сосудистый прогноз у больных хроническим простатитом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вейн А.М. Лекции по неврологии неспецифических систем мозга. — М.: МЕДпресс-информ, 2010. — 112 с.
2. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение. — М.: МИА, 2003. — 752 с.
3. Говорин А.В. Особенности развития и прогрессирования сердечно-сосудистых нарушений в клинике внутренних болезней // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. — 2008. — № 2.
4. Голубчиков В.А., Родоман В.Е., Ситников Н.В. и др. Патогенетическое обоснование сочетанного применения физических факторов в комплексном лечении больных хроническими простатитами // Урология. — 2001. — № 4. — С. 15–21.
5. Искендеров Б.Г., Вакина Т.Н., Шутов А.М. Структурно-функциональные изменения сердца и содержания половых гормонов у мужчин с половой дисфункцией // Клиническая медицина. — 2004. — № 4. — С. 43–45.
6. Ларева Н.В., Говорин А.В. Сердечно-сосудистые нарушения в постменопаузе: патогенез, особенности клинического течения. — Чита: ИИЦ ЧГМА, 2008. — 100 с.

7. Чазова И.Е., Дмитриев В.В., Толпыгина С.Н. и др. Структурно-функциональные изменения миокарда при артериальной гипертензии и их прогностическое значение // Тер. архив. — 2001. — № 9. — С. 50—56.
8. Чеботарев В.В., Кулагина Л.М. Диагностика хронического уретрогенного простатита // Вестн. дерматологии и венерологии. — 1992. — № 7. — С. 62—64.
9. Щетинин В.В., Зотов Е.А. Простатит. — М.: Медицина, 2003. — 488 с.
10. Kadish A.H., Buxton A.E., Kennedy H.L. et al. ACC/AHA clinical competence statement on electrocardiography and ambulatory electrocardiography. A report of the ACC/AHA/ ASP-ASIM task force on clinical competence endorsed by the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology // Circulation. — 2001. — Vol. 104. — P. 3169—3178.
11. Berghuis J.P. Psychological and physical factors involved in chronic idiopathic prostatitis // J. Psychosom. Res. — 1996. — Vol. 41. — P. 313—325.
12. Crawford M.H., Bernstein S.J., Deedwania P.C. et al. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Am. Cardiol. — 1999. — Vol. 34. — P. 912—948.
13. Pedretti R.F.E., Braga S.S., Laporta A. Heart rate variability after myocardial infarction: a useful tool for predicting of life-threatening ventricular arrhythmias in the thrombolytic era // Eur. Heart J. — 1996. — Vol. 17, Suppl. 29.
14. Siche J.P., Tremel F., Comparat V. et al. Examination of variability in arterial blood pressure at rest using spectral analysis in hypertensive patients // J. Hypertens. — 1995. — Vol. 13. — P. 147—153.

Сведения об авторах

Зайцев Дмитрий Николаевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (672027, г. Чита, ул. Горького, 39а; тел.: 8 (964) 467-68-64; e-mail: zaycevdn@mail.ru)

Говорин Анатолий Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (672027, г. Чита, ул. Горького, 39а; тел.: 8 (3022) 35-43-24; e-mail: pochta@medacadem.chita.ru)

П.И. Захаров^{1,2}, А.В. Тобохов², В.Н. Николаев²

ИЗ ОПЫТА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ СЕРДЦА

¹ ГБУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины» (Якутск)² Медицинский институт ФГАУ ВПО «Северо-восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова» (Якутск)

В статье проанализированы диагностика, хирургическое лечение и отдаленные результаты лечения 28 пациентов с опухолями сердца. Наиболее часто встречающаяся опухоль сердца – миксома левого предсердия (89,3 %). Частота встречаемости опухолей сердца в данном наблюдении – 0,5 % от общего количества операций на сердце. Клинические проявления чаще всего были связаны с обструкцией митрального клапана. Основными методами диагностики опухоли сердца являются эхокардиоскопия и чреспищеводная эхокардиография, позволяющие установить место локализации, прикрепления, размеры, характер опухоли в 99–100 % случаев. Опухоль сердца требует экстренности вмешательства, особенно пациентам с высоким риском эмболизации при наличии крупных подвижных миксом с неровными контурами, выраженной клинической симптоматикой. Наиболее вероятные причины смерти – окклюзия клапана, эмболия.

Удаление опухоли сердца в ранние сроки после подтверждения диагноза является достаточно эффективной операцией с хорошими результатами в раннем и отдаленном послеоперационном периодах.

Ключевые слова: опухоли сердца, миксома сердца, клинические проявления, методы диагностики, оперативная техника

THE EXPERIENCE OF SURGICAL TREATMENT OF CARDIAC TUMORS

P.I. Zakharov^{1,2}, A.V. Tobokhov², V.N. Nikolaev²¹ Republican Hospital N 1 – National Medical Centre, Yakutsk² M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk

The article analyzes diagnostics, surgical treatment and remote results of treatment of 28 patients with cardiac tumors. The most frequently observed cardiac tumor was myxoma of left atrium (89,3 %). The frequency of cardiac tumors in our investigation was 0,5 % from the total number of cardiac surgeries. Most frequently clinical manifestations were associated with mitral valve obstruction. Echocardiography and transesophageal echocardiography that allow to determine localization, attachment spot, size and character of the tumor in 99–100 % of cases are the basic diagnostic techniques. Cardiac tumor requires urgency of intervention, especially for patients with high risk of embolization at the occurrence of large mobile myxomas with uneven contours and at expressed clinical symptomatology. The most probable causes of death are valve occlusion and emboly. Removal of cardiac tumors in the early periods after confirmation of diagnosis is an effective operation with good results in the early and remote postoperative periods.

Key words: cardiac tumor, heart myxoma, clinical manifestations, diagnostics methods, surgical technique

ВВЕДЕНИЕ

Хирургическое лечение доброкачественных и злокачественных опухолей сердца все еще остаётся малоизученной проблемой в кардиохирургии всего мира. Особенности метаболизма миокарда, кровообращения внутри сердца, ограниченность лимфатических соединений сердца обуславливают редкость данного заболевания. «Сердце – слишком благородный орган, чтобы в нем развивались такие болезни, как опухоли», – высказывал в своё время De Senac (1783). На сегодняшний день в связи с улучшением диагностических возможностей частота выявляемости новообразований сердца ежегодно растёт и, по данным различных авторов [1, 2, 3, 6, 10, 14] на сегодняшний день достигает от 0,5 до 2,3 случаев в год на 1 млн населения. В последние годы все чаще появляются сообщения о рецидивах новообразований, что обуславливает актуальность проблемы разработки радикальных методов хирургического лечения опухолей сердца. Авторы на

основании изучения результатов хирургического лечения 28 пациентов с опухолями сердца делают вывод о том, что наиболее часто встречающаяся новообразование сердца – это миксома, чаще всего располагающаяся в левом предсердии. Риск эмболизации является абсолютным показанием к хирургическому лечению миксомы, основным методом ее диагностики является эхокардиоскопия (ЭхоКС), радикальное удаление опухоли с иссечением места прикрепления обуславливает хорошие отдаленные результаты.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С ноября 2000 по ноябрь 2012 гг. в отделении кардиохирургии отдела сердечно-сосудистой хирургии ГБУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины» прооперировано 28 пациентов в возрасте от 28 до 64 лет с новообразованиями сердца, что составило 0,5 % всех операций на сердце. Мужчин было 10 (35,7 %), женщин – 18 (64,3 %). Средний возраст мужчин –

56 лет (28–62 года), женщин — 52 (32–64 года). Клинические признаки манифестации заболевания имели продолжительность от 1 до 5 месяцев.

Клиническими проявлениями опухолей сердца в нашем наблюдении были:

- 1) обструкция митрального клапана вследствие пролабирования опухоли — 17 случаев;
- 2) обструкция трикуспидального клапана вследствие пролабирования опухоли в правый желудочек — 3 случая (в 1 случае — с прорастанием опухоли правого желудочка в створки клапана);
- 3) эмболия в сосуды головного мозга — 3 случая;
- 4) эмболия в ветви легочной артерии — 1 случай;
- 5) случайная находка миксомы во время проведения скрининговой эхокардиографии, т.е. асимптомное течение — 4 случая.

Следует отметить, что основным синдромом заболевания являлась обструкция кровотока разной степени выраженности, которая проявляется в одышке при незначительной физической нагрузке, а также в покое, и прогрессирующей сердечной недостаточности. Данный синдром был выявлен у 19 (67,8 %) пациентов.

Эмболия сосудов головного мозга была выявлена у 3 пациентов (10,7 %): с развитием правостороннего гемипареза — у 1 пациента (переведен в отделение кардиохирургии после проведенного курса лечения с регрессом неврологического дефицита в нейрососудистом отделении республиканской больницы № 2); с проявлениями преходящего нарушения мозгового кровообращения в бассейне средней мозговой артерии справа с полным восстановлением неврологического дефицита — в 2 случаях.

Клиника эмболии мелких ветвей легочной артерии отмечена у 1 пациентки с миксомой правого предсердия (3,5 %).

Таким образом, клинические проявления эмболии были выявлены у 4 (14,3 %) пациентов с опухолями сердца. По данным разных авторов, эмболия составляет 15,6–40,0 % [1, 2, 3, 6, 10, 14].

Потеря массы тела, лихорадка, артралгии, повышенный уровень глобулина, СОЭ, иммунологические сдвиги наблюдались у одной пациентки со злокачественной опухолью (рабдомиосаркома) правого желудочка с прорастанием в створки трикуспидального клапана.

С введением в клиническую практику двухмерного ЭхоКГ-исследования диагностика опухолей сердца не представляет особых сложностей, поэтому основным методом диагностики является ЭхоКС. Однако при подозрении на злокачественный рост опухолей необходимо обследовать пациентов с помощью спиральной компьютерной и магнитно-резонансной томографии,

При аускультации в редких случаях можно выслушивать расщепление I тона, обусловленное трудностью опорожнения камер сердца [2, 10, 12]. Один из важных клинических признаков опухоли сердца, обычно миксомы, — изменчивость шумов

при перемене положения тела больного — обусловлен смещением опухоли относительно клапана. Поэтому отсутствие шума при наличии других признаков миксомы не означает ее отсутствие. По данным ЭКГ можно судить лишь о функциональном состоянии сердца. R-исследование может отражать гемодинамические изменения в сердце, легких, в случае кальцинирования опухоли это можно видеть на рентгенограмме.

С помощью ЭхоКС можно установить локализацию процесса, место прикрепления опухоли, размеры, характер опухоли, оценить вовлечение в патологический процесс структур сердца и выявить гемодинамические изменения, наступившие в результате развития опухолевого процесса. Плотная гладкая капсула дает четкий сигнал, тогда как массы без оболочки с неровными контурами — смазанный контур. Всем пациентам старше 40 лет мы проводим коронароангиографию. Дополнительно для исключения прорастания опухоли, установления сопутствующей патологии клапанов, сосудов сердца, легких можно использовать КТ и МРТ, однако следует отметить, что ЭхоКГ в 99 % случаев дает полную информацию [14]. Локализация опухолей сердца представлена в таблице 1.

Таблица 1
Локализация опухолей сердца

Опухоль	ПП	ПЖ	ЛП	ЛЖ	Число больных	
					Абс.	%
Миксома	2	–	22	1	25	89,2
Рабдомиома	–	–	1	–	1	3,6
Рабдомиосаркома	–	1	–	–	1	3,6
Лейкомиосаркома	–	–	1	–	1	3,6
Всего	2	1	24	1	28	100

Из таблицы видно, что наиболее часто встречаемой опухолью сердца является миксома, 2 случая локализации — в правом предсердии (ПП), 22 случая — в левом предсердии (ЛП), 1 случай локализации в левом желудочке (ЛЖ). Также по одному случаю были локализации рабдомиомы в ПП, рабдомиосаркомы в правом желудочке (ПЖ) и лейкомиосаркомы в ПП.

Операции при опухолях сердца выполнялись классическим доступом через срединную стернотомию в условиях ИК, нормотермии либо умеренной гипотермии при циркуляторном аресте. Подключение аппарата ИК: Ао — НПВ — ВПВ. Кардиоплегия в корень аорты кустодиолом. В 4 случаях опухоли правого предсердия выполнена канюляция верхней полой вены, затем циркуляторный арест, удаление миксомы, затем продолжение ИК с канюляцией нижней полой вены, ушивание правого предсердия. Доступ к предсердным опухолям включает изолированную левую или правую атриотомию, правую атриотомию с трансептальным разрезом и двухпредсердный доступ [5]. Нами были использованы все виды доступов: через левое предсердие — у 15 пациентов, через правое предсердие — у 4,

двухпредсердный доступ — у 9 пациентов. Через правопредсердный доступ выполнены: удаление миксомы правого предсердия — 2 случая, миксомы правого желудочка — 1, злокачественной опухоли (рабдомиосаркомы) правого желудочка с пластикой трикуспидального клапана и эмболизацией из ствола и ветвей легочной артерии — 1. Через левопредсердный доступ удалены: миксомы левого предсердия — 13, злокачественная опухоль (лейкомиосаркома) — 1. Через двухпредсердный доступ удалены 2 миксомы левого предсердия и 1 рабдомиома. В 2 случаях выполнено удаление миксомы левого предсердия и аортокоронарное шунтирование передней межжелудочковой и правой коронарной артерий, в 2 случаях удаления миксомы левого предсердия потребовалось пластика митрального клапана по Кею по поводу недостаточности, пластика трикуспидального клапана по Бойду после удаления рабдомиосаркомы с прорастанием в створки. Пластика межпредсердной перегородки после удаления площадки фиксации миксомы выполнена 12 пациентам. Ввиду высокой опасности эмболизации все операции выполнены в отсроченном срочном порядке.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Период наблюдения после удаления опухоли сердца — 10 лет максимум. Умерла 1 пациентка в возрасте 62 лет после удаления рабдомиосаркомы левого желудочка с прорастанием трикуспидального клапана и обтурацией легочного ствола на 2-е сутки в результате развития полиорганной недостаточности на фоне прогрессирующей сердечной недостаточности. Летальность в ближайшем послеоперационном периоде — 3,5 %. Общая выживаемость за 10-летний период наблюдения составила 96,4 %. Рецидива опухолей сердца не было.

Таким образом, 89,2 % опухолей сердца в нашем наблюдении составляли миксомы (25 случаев). В основном они имели гроздевидное строение желеобразной консистенции, чаще от серого до красно-бурого цвета, размеры от 2,0 до 12,0 см (19 наблюдений). Реже они имели блестящую капсулу (6 наблюдений), размеры более 5,0 см, иногда они занимали левое предсердие целиком. В 21 (84 %) случае миксомы имели длинную ножку, наиболее часто фиксированную к межпредсердной перегородке (19 наблюдений), что указывает на необходимость срочного оперативного вмешательства.

Гистологически миксома — доброкачественная мезенхимальная опухоль. Опухолевые клетки похожи на эндотелиальные и могут участвовать в формировании сосудов [3]. Опухоль развивается из мультипотентных недифференцированных клеток, наиболее часто располагающихся в овальной ямке межпредсердной перегородки [14]. В ножке опухоли имеются сосуды артериального типа с фиброэластомом: толстостенные сосуды могут входить в ножку из эндокарда. Ножка состоит из соединительной ткани. В опухоли встречаются некрозы, кровоизлияния, реже — ее обызвествление.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опухоли сердца в нашем наблюдении занимали 0,5 % всех операций на сердце. Наиболее часто встречающаяся опухоль сердца — миксома (89,3 %), чаще локализуется в левом предсердии (88 %), на длинной ножке (76 %). Обструкция кровотока или эмболии являются основными клиническими проявлениями опухолей сердца. Обструкция атриовентрикулярных отверстий и эмболизация повышают риск внезапной остановки сердца [7, 9]. Показания к оперативному лечению являются абсолютными. Имеется необходимость обязательного иссечения места прикрепления опухоли, при необходимости — с пластикой МПП, что позволяет рецидива опухоли.

Риск эмболизации — 15,6–40 % [2, 6, 10, 14]. Повышенное давление в ЛЖ обуславливает более высокий риск эмболизации при локализации миксомы в ЛП, чем при ее локализации в ПП. Размер опухоли также играет дополнительную роль в эмболизации [8, 11]. Наиболее вероятные причины смерти — окклюзия клапана, эмболия.

Основным методом диагностики опухоли сердца является ЭхоКС и чреспищеводная ЭхоКГ, позволяющие установить место локализации, прикрепления, размеры, характер опухоли в 99–100 % случаев. Этот метод является неинвазивным и не несет опасности эмболизации [2, 14].

Опухоль сердца требует экстренности вмешательства, особенно пациентам с высоким риском эмболизации, при наличии крупных подвижных миксом с неровными контурами, выраженной клинической симптоматикой, однако в большинстве случаев рекомендуется тщательное обследование пациентов для исключения сопутствующей коронарной или клапанной патологии [4, 9, 13].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Иваницкий А.В. Функциональная диагностика в кардиологии: в 2-х т. — М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2002. — Т. 2. — С. 75–78.
2. Островский Ю.П. Хирургия сердца: руково. — М.: Медицинская литература, 2007. — С. 451–466.
3. Смоляникова А.В., Саркисова Д.С. Патолого-анатомическая диагностика опухолей человека: руково; в 2-х т., 4-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1993. — Т. 2. — С. 355–370.
4. Bhan A., Mehrota R. et al. Surgical experience with intracardiac myxomas: long-term follow-up // Ann. Thorac. Surg. — 1998. — Vol. 66. — P. 810–813.
5. Bjessmo S., Ivert T. Cardiac myxoma: 40 years' experience in 63 patients // Ann. Thorac. Surg. — 1997. — Vol. 63. — P. 697–700.
6. Castells E., Ferran V., Octavio de Toledo M.C et al. Cardiac myxomas: surgical treatment, long-term results and recurrence // J. Cardiovasc. Surg. — 1993. — Vol. 34. — P. 49–53.
7. Centofanti P., di Rosa E., Deorsola L. et al. Primary cardiac tumors: early and late results of surgical

treatment in 91 patients // Ann. Thorac. Surg. — 1999. — Vol. 68. — P. 1236—1241.

8. Chitwood W.R., Clarence Jr. Crafoord and the first successful resection of a cardiac myxoma // Ann. Thorac. Surg. — 1992. — Vol. 54. — P. 997—998.

9. Gray I.R., Williams W.G. Recurring cardiac myxoma // Br. Heart J. — 1985. — Vol. 53. — P. 645—649.

10. Guiraudon G.M., Ofiesh J.G., Kaushik R. Extended vertical transatrial approach to the mitral valve // Ann. Thorac. Surg. — 1991. — Vol. 52. — P. 1058—1062.

11. Keeling I.M., Oberwaldeer P. Cardiac myxomas: 24 years of experience in 49 patients // Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. — 2002. — Vol. 22. — P. 971—977.

12. Luisi V.S., Caparotti S. Extended vertical transatrial approach for the removal of left atrial myxoma // Ann. Thorac. Surg. — 1993. — Vol. 56. — P. 1216.

13. Reynen K. Cardiac myxomas // New Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 333. — P. 1610—1617.

14. Selkane C., Amahzoune B. et al. Changing management of cardiac myxoma based on a series of 40 cases with long-term follow-up // Ann. Thorac. Surg. — 2003. — Vol. 76. — P. 1935—1938.

Сведения об авторах

Захаров Петр Иванович — кандидат медицинских наук, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии ГБУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 — национальный центр медицины» (677010, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, Сергеевское шоссе, 4; тел.: 8 (4112) 39-50-01; e-mail: pizaharov@mail.ru)

Тобохов Александр Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии и лучевой диагностики медицинского института ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» (677000, г. Якутск, ул. Белинского, 58; e-mail: avtobohov@mail.ru)

Петрова Пальмира Георгиевна — доктор медицинских наук, профессор, директор медицинского института ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» (677000, г. Якутск, ул. Белинского, 58; e-mail: mira_44@mail.ru)

А.Л. Камека, С.Н. Леонова, А.В. Рехов

ЛЕЧЕНИЕ ОТКРЫТЫХ ПЕРЕЛОМОВ КОСТЕЙ ГОЛЕНИ, ОСЛОЖНЕННЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НОВЫХ МЕТОДОВ

ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)

Приводится результат лечения пациента М., который в результате ДТП получил открытые переломы костей обеих голени, осложнившиеся локальной и распространенной формой хронического травматического остеомиелита. При лечении пациента использовались разработанные авторами методы. На левой голени с целью купирования локального некротическо-гнойного процесса и сращения перелома использовалась методика монолокального компрессионного остеосинтеза и выполнялась дополнительная операция — внеочаговая костная аутотрансплантация. На правой голени для восстановления целостности большеберцовой кости при распространенном процессе выполнялся билочальный компрессионно-дистракционный остеосинтез и использовалась авторская методика замещения костного дефекта индивидуальным темпом.

В результате лечения удалось полностью восстановить опороспособность нижних конечностей и добиться стойкой ремиссии остеомиелитического процесса. Использование новых методов лечения позволило срастить перелом костей одной голени и заместить обширный костный дефект на другой голени в достаточно короткие сроки в условиях остеомиелитического процесса.

Ключевые слова: открытые переломы костей голени, хронический травматический остеомиелит

TREATMENT OF OPEN FRACTURES OF SHIN BONES COMPLICATED WITH CHRONIC OSTEOMYELITIS WITH USE OF NEW METHODS

A.L. Kameka, S.N. Leonova, A.V. Rekhov

Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk

The article presents the results of treatment of patient M. after traffic accident who had open fractures of both shin bones complicated with local and disseminated form of chronic traumatic osteomyelitis. At the treatment of patient authors' methods were used. On the left shin to stop local necrotic-purulent process we used mono-local compression osteosynthesis and carried out extra operation — extra-focal autotransplantation. On the right shin to restore integrity of tibial bone at disseminated process we carried out bilocal compressive-distraction osteosynthesis and used method of bone defect replacement of individual rate.

At the result of treatment we managed to restore support ability of low extremities and to achieve stable remission of osteomyelitis process. Use of new methods of treatment allowed to join the fracture of bones of one shin and to replace spacious bone defect of another in quite short terms at the osteomyelitis process.

Key words: open fractures of shin bones, chronic traumatic osteomyelitis

Переломы костей голени, осложненные хроническим травматическим остеомиелитом, являются наиболее часто встречающейся и тяжелой патологией. Многолетний опыт лечения данной категории пациентов позволил нам разработать и применить на практике новые методы, позволяющие оптимизировать репаративный процесс и улучшить клинические результаты.

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Пациент М., 32 лет, 8 ноября 2009 г. в результате ДТП получил открытые переломы костей обеих голени. Госпитализирован в травматологическое отделение ГKB № 3 г. Иркутска с диагнозом: открытый ПБ оскольчатый перелом в/3 диафиза правой большеберцовой кости со смещением отломков. Фрагментарно-оскольчатый перелом с/3-н/3 правой малоберцовой кости. Инфицированная рана с/3 правой голени. Открытый ПБ оскольчатый перелом н/3 диафиза левой большеберцовой кости со смещением отломков. Фрагментарно-оскольчатый перелом с/3-н/3 левой малоберцовой кости (рис. 1, 2).



Рис. 1. Рентгенограммы правой голени после травмы.



Рис. 2. Рентгенограммы левой голени после травмы.

Лечился на скелетном вытяжении. В связи с инфицированием ран 12 ноября 2009 года был переведен для дальнейшего лечения в отделение гнойной хирургии № 2 ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН. В отделении гнойной хирургии № 2 клиники центра 19.11.09 г. проведено оперативное лечение: на правой голени: чрескостный остеосинтез голени, дренирование, репозиция. Катетеризация *a. circumflexa Ilium profunda* справа (рис. 3).



Рис. 3. Рентгенограммы правой голени после операции.

На левой голени выполнено: чрескостный остеосинтез голени, дренирование, репозиция (рис. 4).

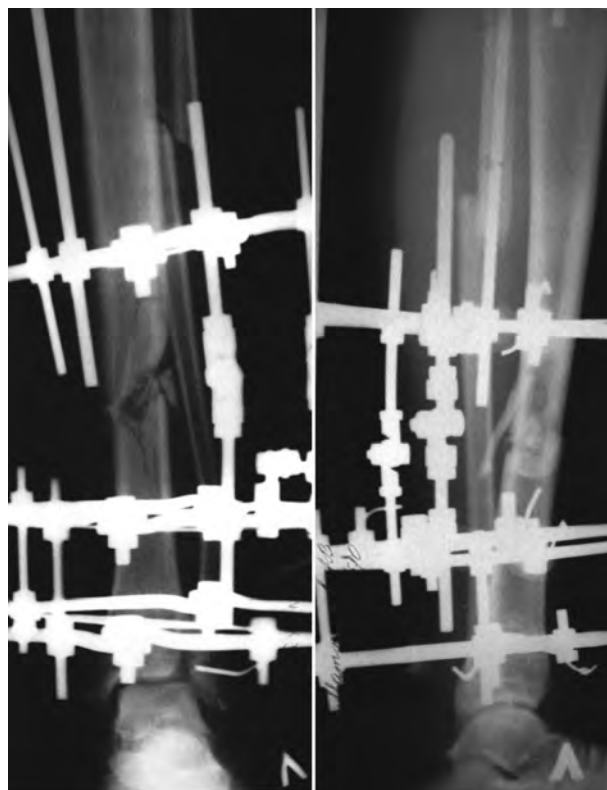


Рис. 4. Рентгенограммы левой голени после операции.

Ранний послеоперационный период благоприятный. Получал курс антибактериальной, инфузионно-корректирующей, антикоагулянтной, противовоспалительной, сосудистой, реологической терапии. Пациент был активизирован через 3 недели с момента операции и выписан из стационара.

На амбулаторном этапе наблюдения перелом костей правой голени осложнился обширным некрозом мягких тканей и распространенным остеомиелитическим поражением большеберцовой кости. На левой голени развился локальный остеомиелитический процесс. Пациент был повторно госпитализирован в отделение гнойной хирургии № 2.

С целью купирования некротически-гнойного процесса на левой голени и сращения перелома использовалась методика монолокального компрессионного остеосинтеза и выполнялась дополнительная операция: внеочаговая аутоотрансплантация (патент РФ № 2311144; ФС № 2008/118 от 18.06.2008). 12.02.10 г. была выполнена операция: перемонтаж аппарата внешней фиксации. Моделирующая резекция концов отломков левой большеберцовой кости. Аутоотрансплантация в проксимальный метафиз большеберцовой кости (рис. 5).

Для купирования распространенного некротически-гнойного процесса на правой голени и восстановления целостности большеберцовой кости выполнялся бифокальный компрессионно-дистракционный остеосинтез и использовалась разработанная нами методика замещения костного дефекта индивидуальным темпом (патент РФ

№ 2457777). На правой голени 05.03.10 г. выполнена операция: перемонтаж аппарата внешней фиксации. Некрэквестрэктомия, сегментарная резекция правой большеберцовой кости. Кортикотомия с остеоклазией в/3 большеберцовой кости (рис. 6).

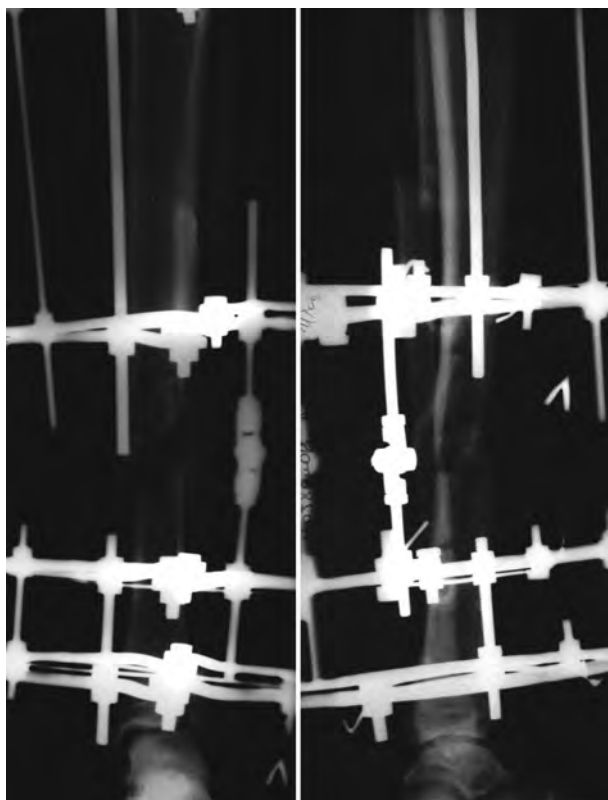


Рис. 5. Рентгенограммы левой голени после операции.

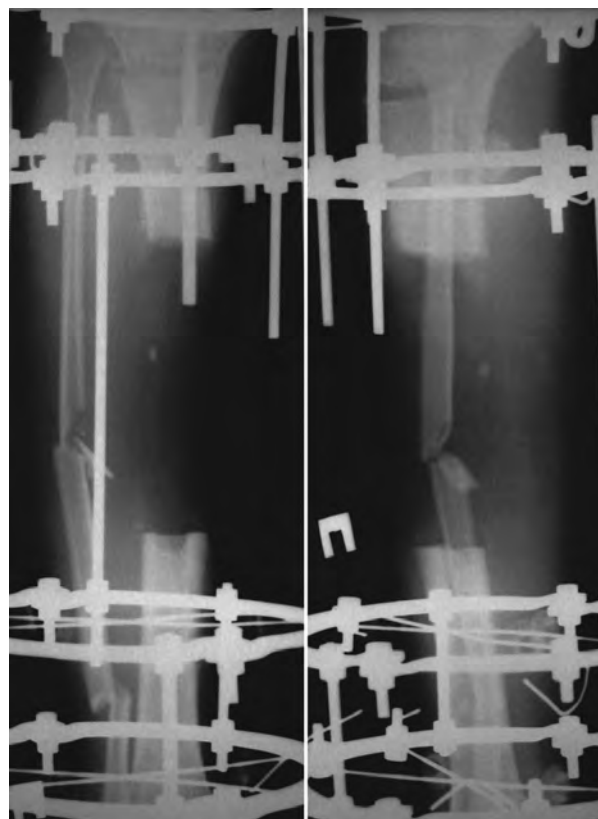


Рис. 6. Рентгенограммы правой голени после операции.

С пятых суток после операции начали замещение образовавшегося циркулярного дефекта — диастаза правой большеберцовой кости, составившего 12,5 см, индивидуальным темпом, контролируемым 1 раз в неделю, по данным тепловизионного и реографического исследования (рис. 7).

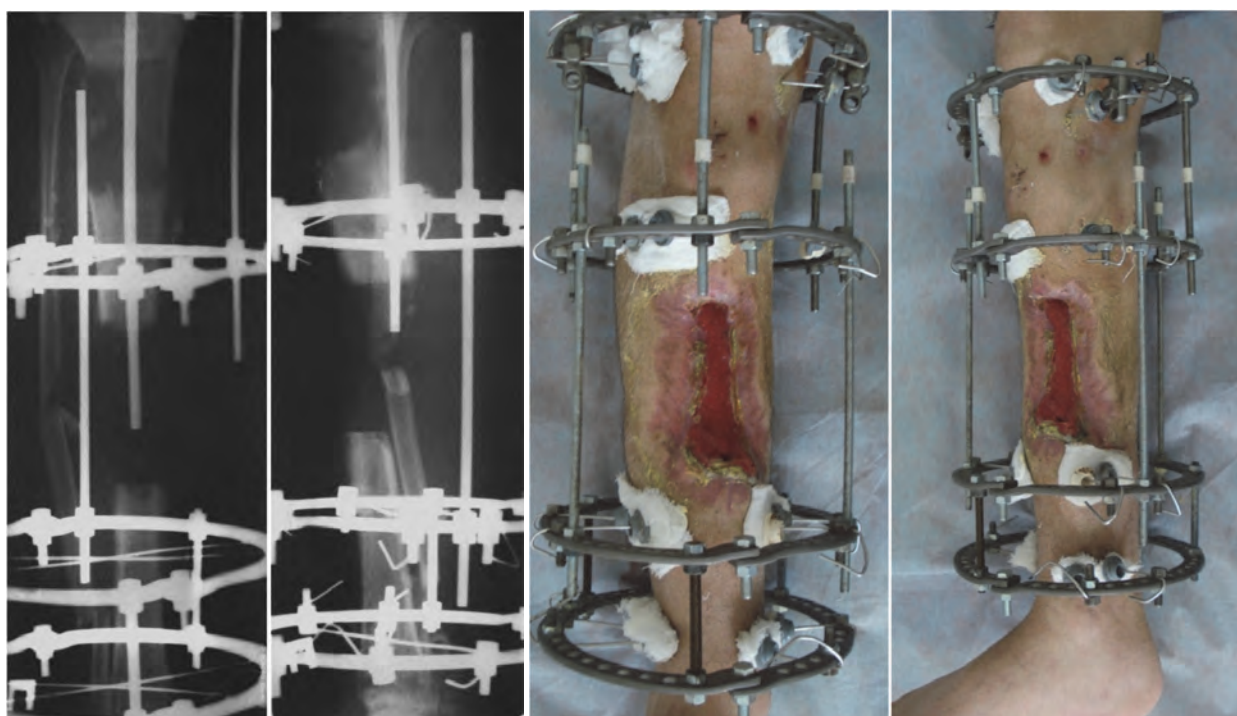


Рис. 7. Рентгенограммы и фотографии правой голени на этапе дистракции.

Этап дистракции составил 137 дней. На месте костного дефекта был выращен дистракционный регенерат длиной 120 мм (рис. 8).

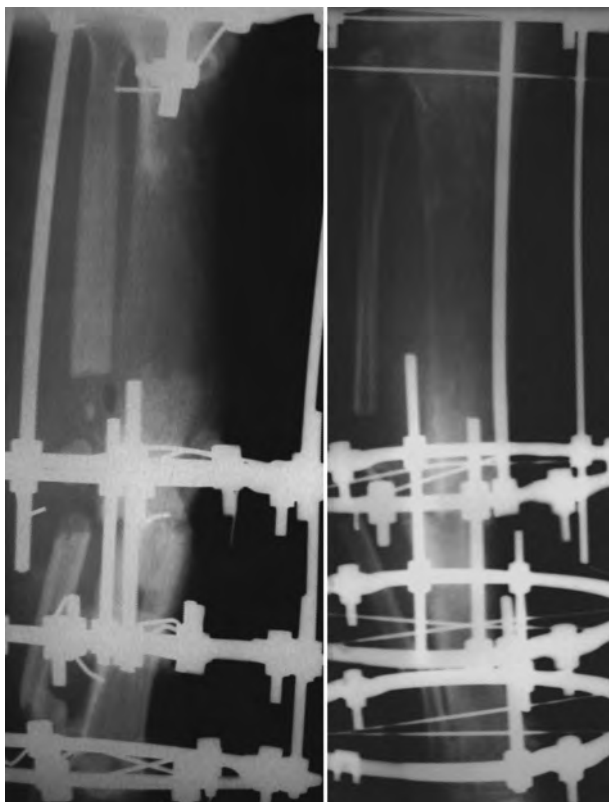


Рис. 8. Рентгенограммы правой голени после окончания дистракции.

Полный срок замещения дефекта правой большеберцовой кости и перестройки регенерата в полноценную костную ткань составил 1 год и 18 дней. Срок сращения перелома костей левой голени составил 4,5 месяца. Чрескостные аппараты были демонтированы после рентгенологического контроля и проведения клинической пробы (рис. 9).

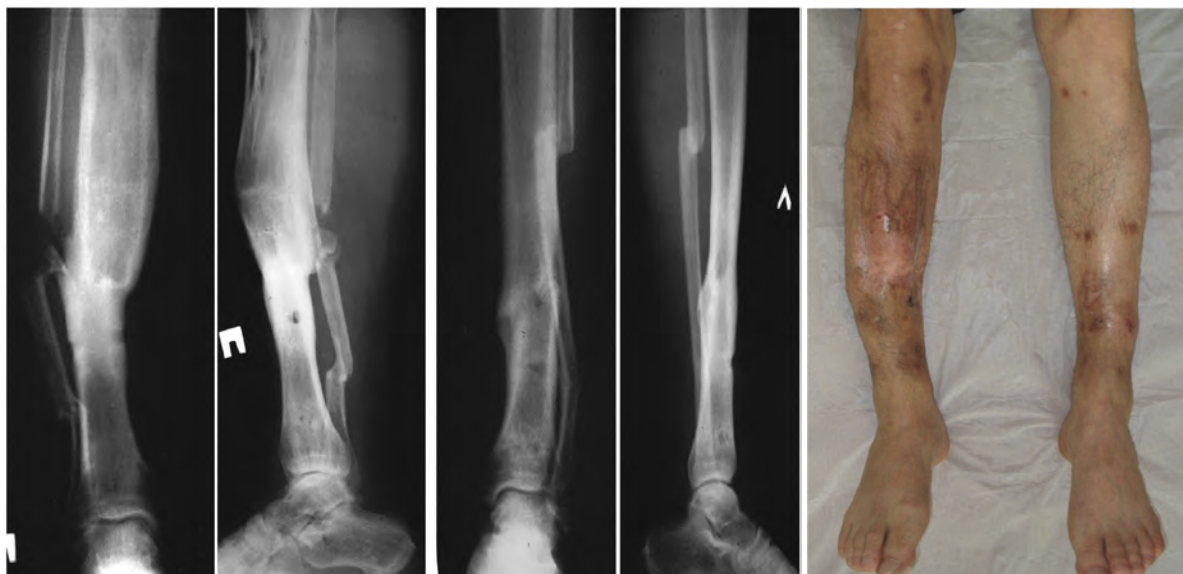


Рис. 9. Рентгенограммы и фотографии правой и левой голени после демонтажа аппарата.

В результате проведенного лечения была восстановлена опороспособность правой и левой нижних конечностей, купирован остеомиелитический процесс.

Динамическое наблюдение за пациентом позволило убедиться в его социальной и трудовой реабилитации (рис. 10).



Рис. 10. Фотографии пациента через 1 год после окончания лечения.

Пациент результатом лечения доволен. Жалоб нет. Ходит без средств дополнительной опоры, не хромает, боли при ходьбе нет. Длина нижних конечностей одинаковая. Движения в суставах нижних конечностей восстановлены, безболезненные. Вернулся к своей профессии.

В целом нам удалось полностью восстановить опороспособность нижних конечностей и добиться стойкой ремиссии остеомиелитического процесса. Достижение сращения перелома костей одной голени и замещение обширного костного дефекта на другой голени в достаточно короткие сроки в условиях остеомиелитического процесса стало возможным благодаря использованию новых методов лечения.

Сведения об авторах

Камека Алексей Леонидович – младший научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: 8 (3952) 29-03-64; e-mail: scrrs.irk@gmail.com)

Леонова Светлана Николаевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

Рехов Алексей Владимирович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

И.В. Кастыро

МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦИКАДИАННОГО ИНДЕКСА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ СЕПТОПЛАСТИКУ

ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» (Москва)

60 мужчинам в возрасте от 25 до 39 лет (10 здоровых и 50 с искривлением перегородки носа (ИПН)) проводили суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. Пациенты с ИПН, которым выполнялась септопластика, были распределены на группы: без обезболивания, анальгина, диклофенака, кеторола и кетамина — 1-я, 2-я, 3-я, 4-я и 5-я группы соответственно. Здоровые составили 0-ю группу (группа сравнения). В 1–5-й группах мониторы устанавливали за 30 минут до операции и снимали через сутки. Вычисляли циркадианный индекс (ЦИ) по отклонению сегмента ST от изолинии (CST) и по частоте сердечных сокращений (ЧСС). Проводили аппроксимационный анализ ЦИ внутри каждой группы и анализ по Стьюденту между группами. Получены коэффициенты аппроксимации от 0,6 до 0,87. Отличие ЦИ по CST и по ЧСС обнаружено только в 1-й группе ($p < 0,05$). Межгрупповой анализ показал, что 0-я и 3-я группы были сравнимы между собой, в 4-й и 5-й группах отмечено снижение ЦИ ($p < 0,05$). Во 2-й группе была тенденция к снижению ЦИ. ЦИ можно вычислять не только по ЧСС, но и по отклонению CST, что говорит о значимости CST не только как маркера ишемии, но и как показателя напряженности вегетативной нервной системы.

Ключевые слова: циркадианный индекс, септопластика, сегмент ST, вегетативная нервная система

METHOD OF DETERMINATION OF CIRCADIAN INDEX IN PATIENTS AFTER SEPTOPLASTY

I.V. Kastyro

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

60 men of 25–39 years (10 healthy men and 50 men with nasal septum deviation (NSD)) had daily Holter monitoring of electrocardiogram. Patients with NSD who had septoplasty were divided into groups: without anesthesia, analgin, diclofenac, ketorol and ketamine — 1st, 2nd, 3rd, 4th and 5th groups correspondingly. Healthy people were related to the group 0 (comparison group). Monitors in 1st–5th groups were set 30 minutes before and operation and were taken away in a day. Circadian index (CI) was calculated by the deviation of ST segment from contour (CST) and by heart rate (HR). Approximation analysis of CI was realized within each group, Student analysis was realized between the groups. Approximation coefficients were from 0,6 to 0,87. Differences of circadian indices on CST and HR were revealed only in the 1st group ($p < 0,05$). Intergroup analysis showed that groups 0 and 3 were comparable, decrease of CI was revealed in the 4th and 5th groups ($p < 0,05$). The 2nd group had tendency to the decrease of CI. CI can be calculated not only by HR but also by deviation of CST that points to the significance of CST not only as a marker of ischemia but also as the index of tension of vegetative nervous system.

Key words: circadian index, septoplasty, ST segment, vegetative nervous system

ВВЕДЕНИЕ

Хирургические вмешательства в полости носа и околоносовых пазухах всегда сопровождаются острым послеоперационным болевым синдромом. Боль провоцирует напряжение адаптивных механизмов центральной нервной системы, а именно ее вегетативного отдела, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и др. [2]. В связи с этим важным представляется контроль боли и ее купирования в послеоперационном периоде у пациентов после септопластики. Существует много методик оценки напряжения вегетативной нервной системы (ВНС) — вариабельность сердечного ритма, циркадианный индекс (ЦИ), контроль катехоламинов крови и др.

Циркадианный ритм по Холбергу — это биологический ритм за период $24 \pm 0,4$ часа [4]. Как отмечал Б.С. Алякринский, циркадианные ритмы играют роль общего начала в целостной системе организма, выступая в качестве дирижера всех колебательных процессов [1]. Мерой циркадиан-

ных колебаний любой из функций любого из показателей является циркадианный индекс, который представляет собой отношение среднего дневного значения показателя к среднему ночному.

Циркадианная функциональная активность органов и систем считается универсальным диагностическим критерием общего состояния организма. Искажение или отсутствие циркадианной ритмичности рассматривается как показатель предпатологии и патологии [3].

Анализ циркадианного ритма определяется путем определения ЦИ, т.е. деления среднего значения периода бодрствования на среднее значения периода сна различных показателей работы сердечно-сосудистой системы (частота сердечных сокращений (ЧСС), систолическое, диастолическое артериальное давление, R — R интервал и др.). Циркадианный индекс — универсальный способ определить степень напряжения ВНС. У здоровых людей он не имеет половых и возрастных различий и находится в диапазоне 1,24 — 1,44 условных

единиц, начиная с 3 лет. Его уменьшение говорит о парасимпатикотонии (ваготонии), а повышение — о симпатикотонии.

Кроме обозначенных способов определения ЦИ нам представился возможным способ его вычисления и по сегменту ST, который в доступной нам литературе отсутствует.

Цель исследования: определить активность вегетативной нервной системы у пациентов после септопластики на фоне различной анальгезии в сравнении со здоровыми пациентами, выявить достоверность вычисления ЦИ по отклонению сегмента ST относительно изолинии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Мы проводили периоперационное мониторирование ЭКГ по Холтеру у 60 соматически и психически здоровых мужчин в возрасте от 25 до 39 лет. У 50 из них было выявлено искривление перегородки носа, в связи с чем им была выполнена плановая септопластика. Остальные 10 человек составили группу сравнения. Пациентам за 90 минут до операции устанавливался монитор фирмы Shiller MT-200 для записи электрокардиограммы. После чего через 30 минут проводилась премедикация 1 мл 1% раствором димедрола и раствором НПВС. 10 человек отказались по различным причинам от анальгетической терапии (группа 1). 10 пациентам в целях премедикации вводилось внутримышечно по 5 мл 50% раствора анальгина (группа 2). Такому же количеству пациентов было введено 10 мл 1% раствора диклофенака (группа 3). 10 пациентам было введено 2 мл 1% раствора кеторола (группа 4). 5-ю группу (10 человек) составили пациенты, которым внутривенно вводился раствор кетамина в момент операции и однократно через сутки после нее. Септопластика выполнялась под местной аппликационной анестезией 10% раствором лидокаина и 1% раствором новокаина. На последнем этапе операции осуществлялась передняя тампонада носа марлевыми турундами с мазью «Левомиколь», которые удалялись через 1–2 суток. Монитор снимался через сутки после окончания риносептопластики. ЦИ вычислялся для ЧСС и для ST-сегмента. Для определения среднего значения сегмента ST выкопировывались значения каждого часа мониторирования из 15-минутного интервала. Полученные данные сравнивали путем аппроксимационного анализа и по критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При сопоставлении результатов, полученных при вычислении циркадианных индексов по сегменту ST и по частоте сердечных сокращений, степень их соответствия оказалась высокой. Так, в группе сравнения КАп составил 69,85 %, а в группах без обезболивания, анальгина, диклофенака, кеторола и кетамина — 72,75 %, 87,43 %, 77,81 %, 78,7 % и 61 % соответственно (рис. 1).

Оценивая ЦИ, вычисленный по значениям отклонения сегмента ST относительно изоэлектрической оси, мы получили достоверное снижение циркадианного индекса лишь в группе кетамина ($p < 0,05$). В то время как в группах без обезболивания, анальгина и кеторола наблюдалась тенденция к снижению ЦИ, в группе диклофенака — к нормальному его значению. В 0-й группе среднее значение ЦИ по сегменту ST оказалось у нижней границы нормального значения (табл. 1, рис. 2а).

Данные циркадианного индекса, вычисленного по частоте сердечных сокращений, оказались схожими с таковыми по сегменту ST при анализе данных внутри каждой из групп. Однако мы обнаружили их достоверное отличие между собой лишь в группе пациентов без анальгезии (табл. 1). В 0-й группе ЦИ оказался также близок к нижней границе нормы. ЦИ индекс в 3-й группе имел ту же тенденцию к референсному значению и достоверно отличался от аналогичного показателя в группе сравнения ($p < 0,05$). В группах кетамина, кеторола, анальгина и без анальгезии отмечено достоверное снижение ЦИ, по сравнению с 0-й группой ($p < 0,05$) (рис. 2б).

ВЫВОДЫ

Таким образом, при сопоставлении значений циркадианного индекса, вычисленных по данным ЧСС и отклонениям ST-сегмента, становится очевидно, что можно определять ЦИ и по морфологии сегмента ST. Группа диклофенака оказалась наиболее близкой к группе сравнения по ЦИ, согласно обоим способам его вычисления. Снижение ЦИ, вычисленного двумя способами, в группе кетамина говорит о выраженной парасимпатической импульсации и о ваготоническом действии препарата кетамин. В одном случае наблюдается тенденция к снижению, а в другом достоверное снижение ЦИ в группах анальгина и кеторола свидетельствует о менее выраженной парасимпатикотонии, по сравнению с 5-й группой. У пациентов без анальгезии различие средних значений циркадианного

Таблица 1

Значения ЦИ в исследованных группах

ЦИ	0-я группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	5-я группа
по сегменту ST	1,28 ± 0,05	1,2 ± 0,04	1,18 ± 0,06	1,26 ± 0,05	1,18 ± 0,04	1,06 ± 0,05*
по ЧСС	1,25 ± 0,02	1,01 ± 0,1*.*	1,14 ± 0,04*	1,31 ± 0,04	1,19 ± 0,03*	1,08 ± 0,03*

Примечание: * — достоверное отличие ЦИ в операционных группах, по сравнению с 0-й группой (группой сравнения) ($p < 0,05$); * — достоверное отличие ЦИ по ЧСС, по сравнению с ЦИ по сегменту ST, в соответствующей группе ($p < 0,05$).

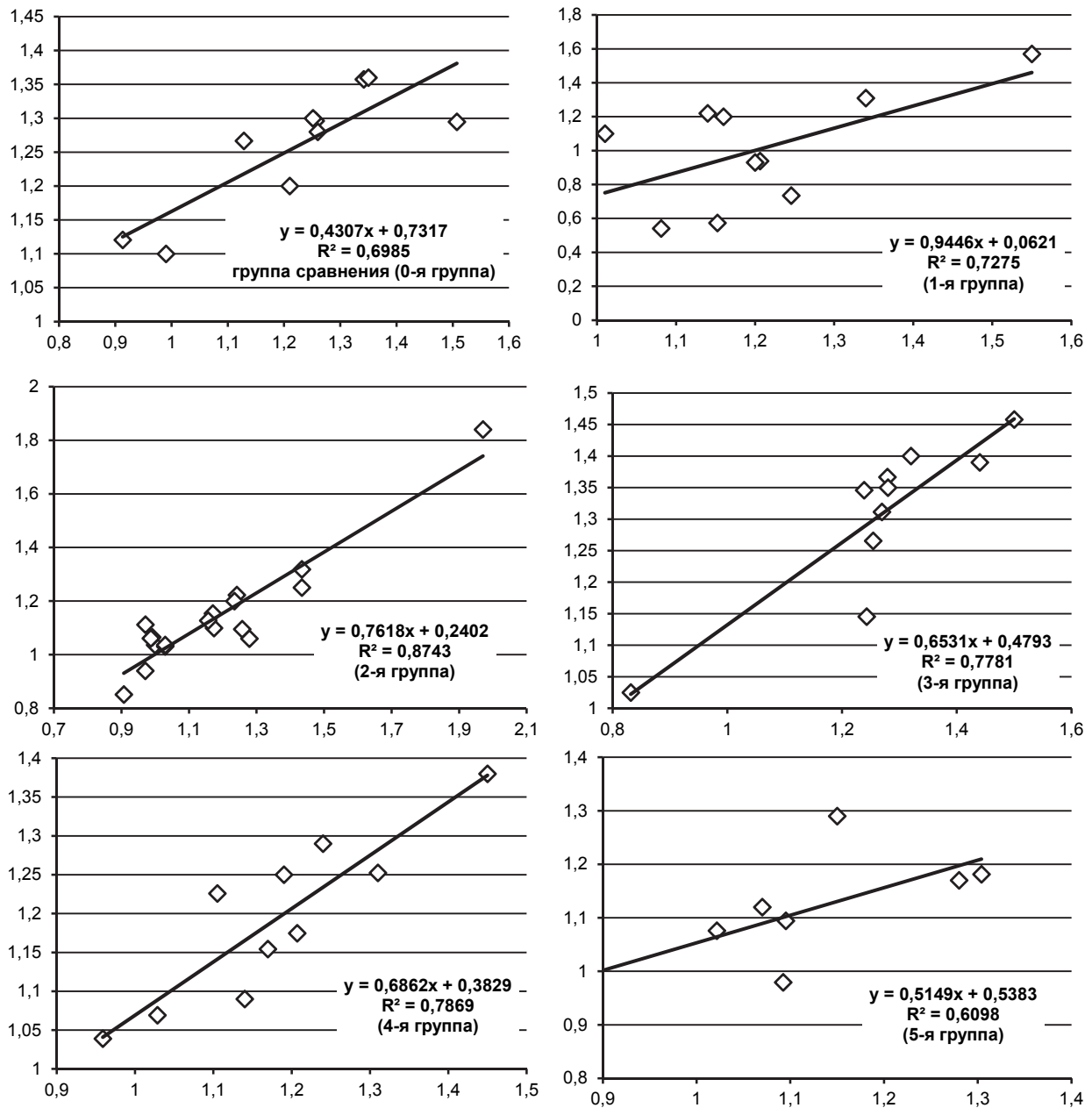


Рис. 1. Линейная регрессия значений циркадианного индекса по сегменту ST и по ЧСС в исследованных группах: R^2 – коэффициент аппроксимации.

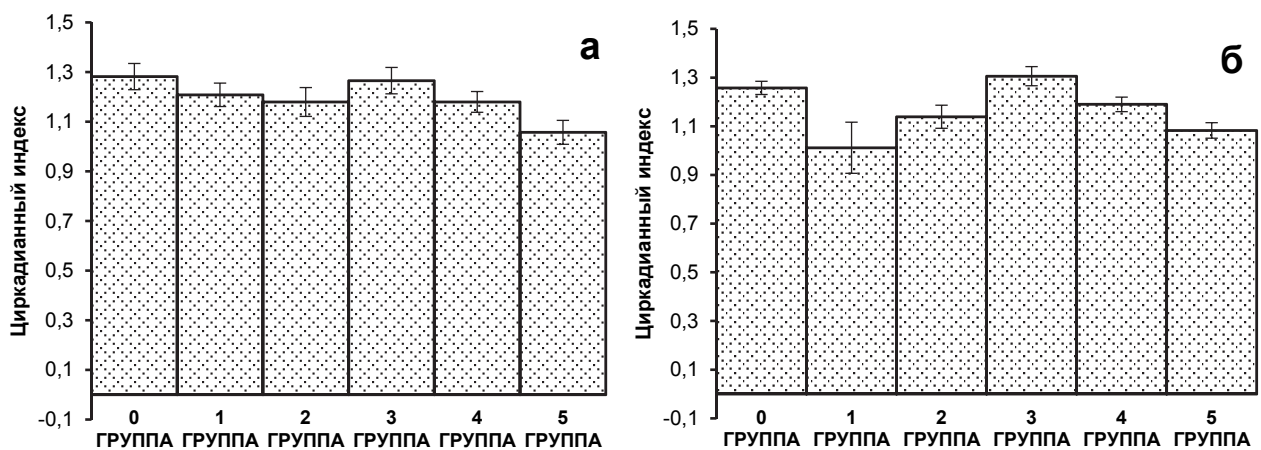


Рис. 2. Значения ЦИ у пациентов после риносептопластики по сегменту ST (а) и по ЧСС (б).

индекса, вычисленного по сегменту ST и ЧСС, может свидетельствовать о вегетативной дистонии на фоне острого болевого синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алякринский Б.С. Проблема циркадианности // Пробл. космической биологии. — 1989. — Т. 64. — С. 12–34.

2. Кастыро И.В. Интенсивность послеоперационной боли после септопластики и полипотомии

носа: сравнение, стандартизация обезболивания // Российская оториноларингология. — 2012. — № 1 (56). — С. 79–82.

3. Семак И.В., Кульчицкий В.А. Физиологические и биохимические механизмы регуляции циркадных ритмов // Тр. Белорусского государственного университета: научный журнал. — 2007. — Т. 2, Ч. 1. — С. 17–37.

4. Kiser K. Father time // Minn. Med. — 2005. — Vol. 88, N 11. — P. 26–30.

Сведения об авторах

Кастыро Игорь Владимирович – аспирант кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», врач-оториноларинголог (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8; тел.: 8 (915) 266-07-87; e-mail: ikastyro@gmail.com)

С.Ю. Лаврик^{1, 2}, С.В. Домитрак², В.В. Шпрах¹, И.М. Михалевич¹ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ И КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ
МИНИМАЛЬНОЙ МОЗГОВОЙ ДИСФУНКЦИИ¹ ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»
Минздрава России (Иркутск)² ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск)

Обследовано 173 ребенка в возрасте 2–8 лет с минимальной мозговой дисфункцией и 90 здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту. В результате динамического наблюдения выделено два типа клинического течения: благоприятный, проявлявшийся регрессирующим вариантом, и неблагоприятный, проявлявшийся прогрессирующим с легкой резидуальной церебральной органической недостаточностью и прогрессирующим вариантами. Благоприятный тип течения ММД в дошкольном возрасте отмечался у 70,3 % детей, в раннем школьном возрасте — только у 22,2 %, а неблагоприятный тип в 2,5 раза чаще встречался в группе детей раннего школьного возраста. Путем дискриминантного анализа установлены прогностически значимые факторы риска, определена степень их взаимного влияния как на развитие, так и на течение ММД. Разработана система индивидуального прогнозирования развития и клинического течения ММД, позволяющая выявлять детей из группы риска по развитию данного заболевания с точностью 95,4 %. Определение типа клинического течения ММД с точностью 98,2 % дает возможность своевременно проводить им индивидуальные лечебно-профилактические мероприятия, включающие коррекцию наиболее значимых «управляемых» факторов риска.

Ключевые слова: минимальная мозговая дисфункция, факторы риска, дискриминантный анализ, прогнозирование

PREDICTION OF DEVELOPMENT AND CLINICAL COURSE
OF THE MINIMAL BRAIN DYSFUNCTIONS.Y. Lavrick^{1, 2}, S.V. Domitrak², V.V. Shprakh¹, I.M. Mikhalevitch¹¹ Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk² Irkutsk State Medical University, Irkutsk

The study included 173 children with minimal brain dysfunction (MBD) at the age of 2–8 years and 90 healthy children comparable by age and sex. As the result of dynamic examination we revealed two types of clinical course: favorable, showed as a regredient variant, and unfavorable type, showed as a regredient variant with light residual organic cerebral insufficiency and progredient variant. Favorable type of MBD course was observed in 70,3 % of children of pre-preschool age and only in 22,2 % of children of the early school age. Unfavorable type was 2,5 times more often in the group of children of early school age. Prognostically important risk factors were determined by discriminant analysis, the degree of their mutual influence both on the development and clinical course of MBD were defined. A system for individual prediction of development and clinical course of MBD that allows revealing the children with risk of appearance of the disease with 95,4 % accuracy was developed. Determination of type of clinical course of MBD with 98,2 % accuracy gives the chance to carry out individual treatment and preventive measures, including the correction of the most significant "controlled" risk factors in proper time.

Key words: minimal brain dysfunction, risk factors, discriminant analysis, prediction

Клиническая картина последствий перинатального поражения центральной нервной системы у детей проявляется тесной взаимосвязью неврологических, поведенческих, эмоциональных и когнитивных нарушений [1, 2, 3, 8, 9]. Указанная симптоматика имеет диффузный и подчас мозаичный характер не только ввиду анатомо-функциональной «незрелости» нервной системы, но и в связи с тем, что в основе подавляющего большинства нозологических форм лежит целая совокупность факторов, приводящих к нарушению нервно-психического развития ребенка.

Особую группу представляют дети, у которых отмечается симптомокомплекс минимальной мозговой дисфункции (ММД), характеризующийся нарушением развития отдельных высших психических функций, в сочетании с расстройствами поведения и эмоциональной сферы без выраженного снижения интеллекта и очаговых изменений в нервной системе, приводящими к социальной дезадаптации

ребенка. Согласно данным литературы, частота ММД среди детей дошкольного и школьного возраста колеблется от 2 до 20 % [4, 10, 11, 12]. Трудности школьного обучения при ММД обусловлены нарушениями устной речи, навыков письма, чтения, счета, поведенческими и эмоциональными расстройствами. Течение ММД может быть благоприятным, с исходом в выздоровление, и неблагоприятным, при котором возможно в последующем прогрессирование социальной дезадаптации ребенка [2, 7, 10]. Подроски с ММД входят в группу риска по совершению правонарушений, формированию девиантных форм поведения [2, 3, 10, 11].

Высокая медико-социальная и экономическая значимость данной проблемы диктует необходимость динамического наблюдения за детьми с высокой степенью вероятности возникновения неврологической патологии перинатального генеза, в частности, выделяя детей особой группы

риска, «угрожаемых» по развитию ММД. Прогнозирование развития и вариантов клинического течения ММД в как можно более ранние сроки необходимо для своевременной коррекции подобных расстройств путем составления индивидуальных программ лечения и реабилитации.

Цель работы: разработать технологию скрининга, прогнозирования развития и типов клинического течения ММД на основе факторов риска и клинико-нейрофизиологических данных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное клинико-нейрофизиологическое обследование 173 детей в возрасте 2–8 лет (средний возраст — $4,7 \pm 1,7$ лет) с ММД. Диагноз ММД устанавливался при наличии соответствующих диагностических критериев, согласно МКБ-10. Контрольная группа включала 90 здоровых детей 2–8 лет, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой.

Всем детям проводились неврологическое исследование, анкетирование на выявление факторов риска развития и клинических признаков ММД, компьютерная электроэнцефалография (ЭЭГ). Нейрофизиологическое обследование проводили на компьютерных электроэнцефалографах DXNT-32 и «Энцефалан-ЭЭГР-19/26». Анкетирование на выявление признаков ММД и степени выраженности этих нарушений осуществлялось родителями и педагогами при помощи специально разработанного оригинального опросника. Данный опросник содержит 49 вопросов по 7 основным нарушениям: агрессивное поведение, трудности взаимоотношений с окружающими, гиперактивность, двигательная неловкость, дефицит внимания, импульсивность, нарушение формирования навыков опрятности. Вопросы оценивались по возрастающей 4-балльной шкале — от 0 (отсутствие признака) до 3 баллов, что позволяет определить наличие каждого нарушения и степень его выраженности у ребенка при первичном обращении и в динамике. Для определения степени вероятности развития ММД у практически здоровых детей, родители детей с ММД добровольно заполняли оригинальную анкету анализа неблагоприятных медико-биологических, наследственных и социальных факторов, включавшую в себя 52 пункта.

Статистическая обработка результатов исследований производилась на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ «Биостат», «Statisica» v. 6 и пакета анализа для программы MS Excel 2000. Для оценки специфичности разработанного нами оригинального опросника на выявление ММД проводили корреляционный анализ с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для построения прогностических систем применяли линейный дискриминантный анализ [5, 6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

С целью изучения вариантов клинического течения ММД все дети (173 человека) были взяты

под динамическое наблюдение, катамнез в среднем составил 1,5–3 года. В результате выделено три варианта клинического течения ММД: регрессирующий (50,3 % наблюдений), регрессирующий с легкой резидуальной церебральной органической недостаточностью (ЛРЦОН) (33,5 % наблюдений) и прогрессирующий (16,2 % наблюдений).

Регрессирующий вариант достоверно ($p < 0,01$) чаще преобладает в группах детей дошкольного (51,7 %) и дошкольного (34,5 %) возраста и после проведения 3–4-го курсов нейропротективной терапии характеризуется практически полным клиническим выздоровлением и сопровождается стойкой нормализацией нейрофизиологических показателей. Среди детей раннего школьного возраста данный вариант был зарегистрирован в 13,8 % случаев.

Регрессирующий с ЛРЦОН вариант характеризуется постепенным уменьшением степени выраженности проявлений ММД, при этом полного выздоровления не наблюдается, а сохраняется резидуальная неврологическая симптоматика. Удельный вес детей дошкольного и дошкольного возраста примерно одинаков (27,6 % и 29,3 % соответственно), а в раннем школьном возрасте данный вариант встречается в 43,1 % наблюдений.

При регрессирующем с ЛРЦОН варианте клинического течения ММД на первый план выходят нарушения поведения, которые регистрируются у 75,9 % детей, церебрастенический (46,6 %) и невротический (37,9 %) синдромы. Трудности формирования школьных навыков зарегистрированы у 28,6 % детей.

В группу с прогрессирующим течением ММД вошло 28 детей (16,2 %), из них дети дошкольного возраста составили 10,7 % (3 ребенка), дошкольного возраста — 28,6 % (8 детей) и раннего школьного возраста — 60,7 % (17 детей). В процессе динамического наблюдения для них характерно появление новых жалоб и неврологических синдромов или прогрессирование исходно имеющихся неврологических нарушений.

В результате проведенного сравнительного анализа клинико-нейрофизиологических особенностей и исходов заболевания у детей с различными вариантами ММД в процессе наблюдения в течение 1,5–3 лет было выделено два типа клинического течения — благоприятный и неблагоприятный. К благоприятному типу ММД относится регрессирующий вариант, к неблагоприятному — регрессирующий с ЛРЦОН и прогрессирующий варианты.

Отмечено, что благоприятный тип течения ММД достоверно ($p < 0,05$) преобладает в дошкольном возрасте, составляя 70,3 %, в то время как неблагоприятный тип течения ММД чаще встречается в группе детей раннего школьного возраста (77,8 %).

С целью профилактики ММД у детей был разработан способ прогнозирования развития заболевания, основанный на дискриминантном анализе значимых факторов риска (ФР) и показателей электроэнцефалографии ЭЭГ. Задача прогнози-

Таблица 1

Набор факторов риска и показателей ЭЭГ для прогнозирования развития ММД

Факторы риска	Градации	Буквенные обозначения, используемые в линейных дискриминантных уравнениях
Оценка по шкале Апгар 7 баллов и ниже	0 – нет; 1 – есть	X1
Отягощенный акушерский анамнез	0 – нет; 1 – есть	X2
Хронические воспалительные заболевания репродуктивной сферы матери	0 – нет; 1 – есть	X3
Особенности течения родов	0 – физиологические; 1 – патологические; 2 – КС	X4
ХВГП	0 – нет; 1 – есть	X5
Задержка НПР	0 – нет; 1 – есть	X6
Угроза прерывания беременности	0 – нет; 1 – есть	X7
Наследственная отягощенность	0 – нет; 1 – есть	X8
Конфликтные взаимоотношения в семье	0 – нет; 1 – есть	X9
Гиперопека	0 – нет; 1 – есть	X10
Эмоциональная неудовлетворенность родителей ребенком	0 – нет; 1 – есть	X11
ЗФКР по ЭЭГ (возрастных порядка)	0 – нет; 1 – до 1,5; 2 – 1,5–2; 3 – 2–2,5; 4 – 2,5–3	X12

вания включала выделение ведущих медико-биологических, наследственных и социальных факторов риска у детей, у которых в дальнейшем развилась ММД. Изучение факторов риска определялись отражавшими их выраженность градациями. Набор факторов риска для прогнозирования и их градации представлены в таблице 1.

На основании дискриминантного анализа определена прогностическая ценность ФР и показателей ЭЭГ выведены линейные дискриминантные уравнения:

$$F1 = -1,89 + 0,92 \times X1 + 1,07 \times X2 - 0,37 \times X3 + 0,51 \times X4 - 0,13 \times X5 + 0,65 \times X6 + 1,90 \times X7 + 0,48 \times X8 + 1,44 \times X9 + 0,901 \times X10 - 0,31 \times X11 + 0,56 \times X12;$$

$$F2 = -13,15 + 4,58 \times X1 - 0,18 \times X2 + 1,31 \times X3 + 1,46 \times X4 + 1,49 \times X5 + 2,78 \times X6 + 9,77 \times X7 + 1,88 \times X8 + 2,7 \times X9 + 2,69 \times X10 + 1,25 \times X11 + 2,27 \times X12,$$

где цифровые показатели представляют собой константы дискриминантного уравнения и дискриминантные коэффициенты, а 1, 2, ..., 12 – градации и числовые значения ФР ММД у детей (X1 – оценка по шкале Апгар; X2 – отягощенный акушерский анамнез; X3 – хронические воспалительные заболевания репродуктивной сферы матери; X4 – особенности течения родов; X5 – хроническая внутриутробная гипоксия плода (ХВГП); X6 – задержка нервно-психического развития (НПР); X7 – угроза прерывания беременности; X8 – наследственная отягощенность по ММД; X9 – конфликтные взаимоотношения в семье; X10 – гиперопека; X11 – эмоциональная неудовлетворенность родителей ребенком; X12 – задержка формирования корковой ритмики (ЗФКР) по данным ЭЭГ).

Прогностическое заключение принимается по функции, в которой получено наибольшее значе-

ние. Если $F1 < F2$, ребенок попадает в группу риска по развитию у него ММД. Степень риска развития ММД оцениваем с помощью прогностического индекса (ПИ), рассчитываем по формуле:

$$ПИ = \frac{1}{1 + e^{-(F1-F2)}},$$

где e – основание натурального логарифма.

Из приведенной формулы следует, что $0,5 < ПИ < 1$. Если ПИ находится в интервале 0,5–0,64, степень риска развития ММД определялась как низкая, при ПИ в интервале 0,65–0,84 – как средняя, 0,85–1,0 – как высокая. Точность прогноза составила 95,4 %.

В результате рассмотрения множества возможных вариантов и сочетаний ФР получено оптимальное их соотношение. Поэтому для прогнозирования развития ММД у детей, не имеющих клинических проявлений, нами использовались 12 вышеописанных признаков, которые вошли в модель. При этом вклад такого признака, как угроза прерывания беременности, был максимальным и составил 20,6 %. Вклад остальных признаков был примерно одинаков (табл. 2), что подтверждает теорию отсутствия единого этиологического ФР ММД [4, 8, 10].

Течение и прогноз ММД в значительной степени определяются также совокупностью различных ФР. Прогнозирование вариантов клинического течения ММД осуществлялось по данным медицинской документации, неврологического осмотра, опросника на выявление ММД и нейрофизиологического обследования 173 детей. Была сформирована обучающая информация, в матрице которой содержатся значения 16 факторов и 17-й – группировочный признак, указывающий, к какой группе относится пациент. Код 1 – благоприятный тип течения (87 детей), код 2 – неблагоприятный тип течения ММД (86 детей).

Таблица 2

Вклад (в %) признаков, вошедших в модель прогнозирования риска развития ММД

Буквенные обозначения, используемые в линейных дискриминантных уравнениях	Факторы риска	Вклад (%)
X1	Оценка по шкале Апгар 7 баллов и ниже	10,4
X2	Наличие 3 и более аборт в анамнезе	5,01
X3	Хр. воспалительные заболевания репродуктивной сферы матери	4,69
X4	Особенности течения родов	5,62
X5	ХВГП	8,1
X6	Задержка НПР	5,34
X7	Угроза прерывания беременности	20,64
X8	Наследственная отягощенность	4,91
X9	Конфликтные взаимоотношения в семье	5,87
X10	Гиперопека	6,8
X11	Эмоциональная неудовлетворенность родителей ребенком	6,92
X12	ЗФКР по ЭЭГ (в возрастных порядках)	11,07

Таблица 3

Набор факторов риска и показателей клинко-нейрофизиологического обследования для прогнозирования варианта развития ММД

Факторы риска	Градации	Буквенные обозначения, используемые в линейных дискриминантных уравнениях
Оценка по шкале Апгар 7 баллов и ниже	0 – нет; 1 – есть	X1
Гестационный возраст	0 – доношенные; 1 – недоношенные; 2 – переносимые	X2
Наличие 3 и более аборт в анамнезе	0 – нет; 1 – есть	X3
Хронические воспалительные заболевания репродуктивной сферы матери	0 – нет; 1 – есть	X4
Особенности течения родов	0 – физиологические; 1 – патологические; 2 – КС	X5
ХВГП	0 – нет; 1 – есть	X6
Соматоневрологические особенности 1-го года жизни:		
синдром двигательных нарушений	0 – нет; 1 – есть	X7
синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости	0 – нет; 1 – есть	X8
синдром вегетативно-висцеральных нарушений	0 – нет; 1 – есть	X9
синдром угнетения	0 – нет; 1 – есть	X10
ЗПРР	0 – нет; 1 – есть	X11
Неврологические синдромы после 1 года:		
церебрастенический	0 – нет; 1 – есть	X12
синдром детской дисфазии	0 – нет; 1 – есть	X13
Сочетание синдромов	0 – нет; 1 – 2 синдрома; 2 – 3 синдрома	X14
Наличие эпилептиформной активности по данным ЭЭГ	0 – нет; 1 – есть	X15
Результат опросника на выявление ММД, в баллах	от 0 до 49	X16

Набор факторов риска и показателей клинко-нейрофизиологического обследования для прогнозирования вариантов течения ММД и их градации представлены в таблице 3.

Способ характеризуется тем, что выявляются ФР перинатальной патологии, наличие неврологических нарушений на 1-м году жизни, церебрастенического синдрома и детских дисфазий в структуре симптомокомплекса ММД, эпилепти-

формной активности по данным ЭЭГ, оценивается в баллах результат опросника на выявление ММД, определяется величина градации каждого ФР и рассчитываются прогностические коэффициенты F3 и F4 в дискриминантных уравнениях, суммируется константа дискриминантного уравнения и произведения величин градаций ФР на их дискриминантные коэффициенты по следующим формулам:

$$F3 = -2,39 + 0,63 \times X1 - 1,25 \times X2 - 0,75 \times X3 - 0,65 \times X4 - 0,39 \times X5 - 0,30 \times X6 - 1,22 \times X7 - 1,24 \times X8 - 0,94 \times X9 - 0,339 \times X10 - 0,36 \times X11 + 0,37 \times X12 + 0,73 \times X13 - 0,73 \times X14 - 0,30 \times X15 - 0,8 \times X16,$$

$$F4 = -2,43 - 0,63 \times X1 + 1,27 \times X2 + 0,77 \times X3 + 0,67 \times X4 + 0,41 \times X5 + 0,30 \times X6 + 1,22 \times X7 + 1,26 \times X8 + 0,95 \times X9 + 0,34 \times X10 + 0,37 \times X11 - 0,36 \times X12 - 0,75 \times X13 + 0,71 \times X14 + 0,31 \times X15 + 0,82 \times X16,$$

где цифровые показатели представляют собой константы дискриминантного уравнения и дискриминантные коэффициенты, а 1, 2, ..., 16 – градации и числовые значения ФР в группах (X1 – оценка по шкале Апгар 7 баллов и ниже; X2 – гестационный возраст; X3 – отягощенный акушерский анамнез; X4 – хронические воспалительные заболевания репродуктивной сферы матери; X5 – особенности течения родов; X6 – хроническая внутриутробная гипоксия плода; X7–X11 – соматоневрологические особенности 1-го года жизни: X7 – синдром двигательных нарушений, X8 – повышенная нервно-рефлекторная возбудимость, X9 – вегетативно-висцеральные нарушения, X10 – синдром угнетения в раннем неонатальном периоде, X11 – задержка психомоторного и речевого развития (ЗПРР); X12 – церебрастенический синдром; X13 – синдром детских дисфазий; X14 – сочетание синдромов; X15 – наличие эпилептиформной активности по данным ЭЭГ; X16 – количество баллов по опроснику на выявление ММД).

Следует также отметить, что все вошедшие в модель признаки оказали примерно равнозначный вклад на прогноз течения ММД (табл. 4).

В результате получаются две оценочные функции F3 и F4. Прогностическое заключение принимается по функции, в которой получено наибольшее значение. Если $F3 > F4$, то ребенок попадает в группу благоприятного течения ММД, при $F3 < F4$ ребенок попадает в группу риска по развитию у него неблагоприятного течения ММД.

Предлагаемые параметры позволяют прогнозировать развитие ММД с высокой степенью точности. Точность диагностики по решающим правилам в среднем имеет достоверность 98,2 %, для первой группы – 98,8 %, для второй – 97,6 %.

Внедрение компьютерных методик прогнозирования, основанных на современных математических методах дискриминантного анализа данных, создает предпосылки для внедрения сложных прогностических алгоритмов в широкую клиническую практику. В настоящее время создан необходимый потенциал, который дает возможность не только прогнозировать риск развития ММД еще на доклиническом этапе, но и осуществлять прогноз варианта течения ММД. Это позволяет планировать профилактические мероприятия, направленные на коррекцию наиболее значимых «управляемых» факторов риска, а также диктует необходимость проведения регулярных, не реже 1 раза в год, клинико-нейрофизиологических осмотров при риске неблагоприятного течения заболевания.

Вклад (в %) признаков, вошедших в модель прогнозирования риска развития ММД

Таблица 4

Факторы риска	Буквенные обозначения, используемые в линейных дискриминантных уравнениях	Вклад (%)
Оценка по шкале Апгар 7 баллов и ниже	X1	5,48
Гестационный возраст	X2	10,5
Отягощенный акушерский анамнез	X3	5,99
Хронические воспалительные заболевания репродуктивной сферы матери	X4	5,43
Особенности течения родов	X5	3,77
ХВГП	X6	2,78
Соматоневрологические особенности 1-го года жизни:		
синдром двигательных нарушений	X7	11,29
синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости	X8	11,51
синдром вегетативно-висцеральных нарушений	X9	9,05
синдром угнетения	X10	3,25
ЗПРР	X11	3,0
Неврологические синдромы после 1 года:		
церебрастенический	X12	3,55
синдром детской дисфазии	X13	6,73
Сочетание синдромов	X14	5,86
Наличие эпилептиформной активности по данным ЭЭГ	X15	3,23
Результат опросника на выявление ММД, в баллах	X16	6,76

ЛИТЕРАТУРА

1. Азимова Х.М. Задержка психомоторного развития детей раннего возраста // Неврология. — 2006. — № 4. — С. 56–57.
2. Александрова В.А., Братова Е.А. Перинатальные поражения центральной нервной системы и их последствия в практике педиатра: учеб. пособие для врачей. — СПб.: МАПО, 2008. — 70 с.
3. Гудман Р., Скотт С. Детская психиатрия; 2-е изд.; пер. с англ. — М.: Триада-Х, 2008. — 405 с.
4. Заваденко Н.Н. Гиперактивность и дефицит внимания в детском возрасте. — М.: Академия, 2005. — 256 с.
5. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. — СПб.: ФОЛИАНТ, 2003. — 432 с.
6. Михалевич И.М., Алферова М.А., Рожкова Н.Ю. Основы прикладной статистики. Часть III: Учебное пособие. — Иркутск: НЦРВХ СО РАМН, 2010. — 92 с.
7. Морозова Е.А., Ратнер Ф.Л. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: истоки, клиника, лечение: учеб пособие. — Казань: Астория, 2009. — 82 с.
8. Пальчик А.Б. Лекции по неврологии развития. — М.: МЕДпресс-информ, 2012. — 368 с.
9. Сковорцов И.А. Неврология развития: рук-во для врачей. — М.: Литтера, 2008. — 536 с.
10. Чутко Л.С. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью и сопутствующие расстройства. — СПб.: Хока, 2007. — 136 с.
11. Lagos L.P. Risk of attention deficit/hyperactivity disorder in Aymara and Rapa-Nui schoolchildren: Association with dopaminergic system polymorphisms // Rev. Med. Chil. — 2011. — Vol. 139 (5). — P. 600–605.
12. Nazario L.L. Clinical manifestations of the attention deficit and hyperactivity disorder in the Puerto Rican population // Bol. Asoc. Med. P. R. — 2009. — Jan-Mar, Vol. 101 (1). — P. 42–44.

Сведения об авторах

Лаврик Сергей Юрьевич – кандидат медицинских наук, докторант кафедры неврологии и нейрохирургии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава РФ (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; e-mail: slavrick@gmail.com)

Домитрак Светлана Викторовна – кандидат медицинских наук, невролог, нейрофизиолог Клиник ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (664000, г. Иркутск, б-р Гагарина, 18; e-mail: sdomitrak@gmail.com)

Шпрах Владимир Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии, ректор ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава РФ (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; тел./факс: 8 (3952) 46-53-26)

Михалевич Исai Моисеевич – кандидат геолого-минералогических наук, доцент, заведующий кафедрой информатики и компьютерных технологий ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава РФ (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100)

С.Н. Леонова, А.В. Рехов, А.Л. Каменка

ТРАДИЦИОННОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕЛОМАМИ КОСТЕЙ ГОЛЕНИ, ОСЛОЖНЕННЫМИ ХРОНИЧЕСКИМ ТРАВМАТИЧЕСКИМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ

ФГБУ «Научный центр реконструктивно и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)

Работа основана на анализе результатов ретроспективного исследования 182 пациентов, поступивших на оперативное лечение в клинику ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН по поводу диафизарных переломов костей голени, осложненных хроническим травматическим остеомиелитом (ХТО). Была проведена оценка результатов традиционного хирургического лечения пациентов с локальной формой ХТО при использовании монолокального компрессионного остеосинтеза и с распространенной формой ХТО при использовании биллокального остеосинтеза. При традиционном хирургическом лечении пациентов с переломами костей голени, осложненными ХТО, в большинстве случаев отмечаются длительные сроки сращения переломов и замещения костных дефектов, длительное течение воспалительного процесса в зоне резекции кости и в области чрескостных элементов. У $77,5 \pm 3,52$ % пациентов применение традиционного лечения приводит к замедленному сращению перелома, формированию ложного сустава, образованию слабominерализованного дистракционного регенерата. У $11,2 \pm 9,35$ % пациентов не удается купировать остеомиелитический процесс.

Ключевые слова: хронический травматический остеомиелит, сроки сращения перелома, замещения костного дефекта, чрескостный остеосинтез

TRADITIONAL SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH SHIN BONES INJURIES COMPLICATED WITH CHRONIC TRAUMATIC OSTEOMYELITIS

S.N. Leonova, A.V. Rekhov, A.L. Kameka

Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk

The article is based on the analysis of the results of retrospective examination of 182 patients who entered the clinics of SCRRS SB RAMS for surgical treatment of diaphyseal fractures of shin bones, complicated with chronic traumatic osteomyelitis (CTO). The estimation of the results of traditional surgical treatment with local form of CTO at the application of biolocal osteosynthesis was realized. At the traditional surgical treatment of patients with shin bones fractures complicated with CTO long terms of adhesion of fractures and replacement of bone defects, prolonged course of inflammatory process in the zones of resection of a bone and of transosseous elements. In $77,5 \pm 3,52$ % of patients use of traditional treatment causes slow adhesion of the fracture, formation of false joint and poorly mineralized distraction regenerate. In $11,2 \pm 9,35$ % of patients osteomyelitis process isn't managed to stop.

Key words: chronic traumatic osteomyelitis, terms of fracture adhesion, replacements of bone defect, transosseous osteosynthesis

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы восстановительного лечения пациентов с костно-суставной патологией в условиях гнойной инфекции обусловлена, с одной стороны, неуклонным ростом частоты и тяжести патологии и с другой — высоким процентом (до 47 %) неудовлетворительных исходов лечения, несмотря на применение самых современных методов хирургического лечения и использование антибактериальных средств последних поколений (Клюшин Н.М. с соавт., 2011).

Применение метода управляемого чрескостного остеосинтеза в лечении пациентов с переломами, осложненными гнойной инфекцией, позволяет решать задачи купирования гнойно-воспалительного процесса и ортопедической реконструкции пораженного сегмента в один этап (Уразильдеев З.И. с соавт., 2002).

Даже при применении чрескостного остеосинтеза, отличающегося малой травматичностью и высокой стабильностью фиксации отломков, нередко отмечаются длительные сроки лечения,

высокий процент неудовлетворительных результатов и рецидивов заболевания (Зайцев А.Б., 2007; Боровков В.Н. с соавт., 2008; Скляничук Е.Д. с соавт., 2009).

Цель исследования: провести оценку результатов традиционного хирургического лечения пациентов с переломами костей голени, осложненными хроническим травматическим остеомиелитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа основана на анализе результатов ретроспективного исследования 182 пациентов, поступивших на оперативное лечение в клинику ФГБУ «Научный центр реконструктивно и восстановительной хирургии» СО РАМН по поводу диафизарных переломов костей голени, осложненных хроническим травматическим остеомиелитом (ХТО). Средний возраст пациентов составил $38 \pm 5,87$ лет (от 20 до 63 лет). У 82 % пациентов причиной ХТО явились открытые переломы костей голени.

Статистическая обработка данных проведена в программе Statistica 8.0 (Statsoft Inc.). Достоверность

различий оценивали по критерию t , непараметрическому критерию Стьюдента.

У 98 пациентов перелом осложнился локальной (ограниченной) формой хронического травматического остеомиелита, когда некротически-гнойный процесс локализовался в области концов отломков большеберцовой кости. У 84 пациентов имела место распространенная форма ХТО с поражением по ширине и длине большеберцовой кости.

Тактика лечения данных пациентов была традиционной и зависела от формы ХТО. При локальной форме ХТО традиционное лечение включало ревизию перелома, удаление нежизнеспособных тканей, моделирующую резекцию концов отломков большеберцовой кости, их адаптацию и фиксацию чрескостным аппаратом (ЧА). Традиционная методика монолокального чрескостного остеосинтеза заключалась в проведении через проксимальный и дистальный отломки большеберцовой кости по две (три) перекрещивающиеся спицы на двух уровнях каждого из отломков, которые фиксируют и натягивают в кольцах ЧА, кольца соединяют штангами. Адаптация костных отломков выполнялась одномоментно или этапно компрессией в чрескостном аппарате. В результате укорочение оперированной конечности не превышало 3 см.

У пациентов с распространенной формой ХТО традиционное лечение включало сегментарную резекцию большеберцовой кости с удалением всех нежизнеспособных тканей или некрэксеквэктомии, в результате которой были образованы дефекты костной ткани в среднем 7 см, фиксацию чрескостным аппаратом и кортикотомию с остеоклазией верхней трети большеберцовой кости для замещения дефекта и формирования дистракционного регенерата. При традиционном билокальном остеосинтезе через проксимальный и дистальный отломки большеберцовой кости проводили по три перекрещивающиеся спицы на двух уровнях каждого из отломков, которые фиксировали и натягивали в кольцах ЧА, кольца соединяли штангами. С 5-х суток после операции выполнялась дистракция в $v/3$ и компрессия в $n/3$ голени для замещения костного дефекта и стыковки костных фрагментов в АВФ темпом 0,5, 0,75 или 1 мм в сутки. Темп дистракции изменяли, ориентируясь на рентгенологическую картину формирующегося дистракционного регенерата.

Фиксация в чрескостном аппарате продолжалась до сращения перелома и формирования плотного дистракционного регенерата большеберцовой

кости. Демонтаж АВФ осуществлялся после рентгенологического контроля и клинической пробы.

Чрескостный остеосинтез у всех пациентов выполнялся спицевыми чрескостными аппаратами (аппаратами Илизарова). Использование спиц, а не стержней в качестве чрескостных элементов было связано с выявленным нами стопроцентным снижением минеральной плотности костной ткани на пораженной голени и наличием регионарного остеопороза у $78,3 \pm 8,6 - 87,5 \pm 6,75\%$ обследуемых пациентов. Так как известно, что чем больше диаметр чрескостного элемента, тем более выражены резорбтивные процессы вокруг него, развивается нестабильность, воспалительный или некротически-гнойный процесс в костной ткани. При чрескостном остеосинтезе применяли метод унифицированного обозначения проведения чрескостных элементов (Барабаш А.П., Соломин Л.Н., 1997). Остеосинтез большеберцовой кости выполняли по следующим схемам:

При монолокальном остеосинтезе:

$I, 2-8; 4-10 - IV, 3-9 - V, 3-9 - VIII, 2-8, 4-10$
или $I, 2-8, 4-10 - V, 3-9 - VI, 3-9 - VIII, 2-8, 4-10$.

При билокальном остеосинтезе:

$I, 2-8; 3-9; 4-10 - III, 2-8; 4-10 - VI, 2-8; 4-10 - VIII, 2-8; 4-10$.

Для оценки результатов лечения проводили анализ рентгенологического и бактериологического исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов традиционного лечения пациентов с переломами костей голени, осложненными хроническим травматическим остеомиелитом, позволил получить следующие данные.

Из 182 пациентов у 41 ($22,5 \pm 6,52\%$) наблюдалось благоприятное течение репаративного процесса, у 141 ($77,5 \pm 3,52\%$) отмечалось нарушение репаративного процесса в виде замедленного сращения перелома, формирования ложного сустава при локальной форме ХТО и образования слабоминерализованного дистракционного регенерата при распространенной форме ХТО (табл. 1).

При лечении 98 пациентов с локальной формой ХТО методом монолокального компрессионного остеосинтеза у 15 было достигнуто сращение перелома костей голени в срок до 6 месяцев, стойкая ремиссия гнойного процесса через 4–6 недель после операции (табл. 2). У 72 пациентов были отмечены длительные сроки сращения перелома (до

Таблица 1
Распределение обследуемых пациентов с переломами костей голени, осложненными локальной и распространенной формой ХТО, в зависимости от течения репаративного процесса ($n = 182$)

Течение репаративного процесса	Пациенты с локальной формой остеомиелита ($n = 98$)	Пациенты с распространенной формой остеомиелита ($n = 84$)
Благоприятное течение ($n = 41$)	Сращение перелома в обычный срок – 15	Образование плотных дистракционных регенератов – 26
Нарушение ($n = 141$)	Замедленное сращение перелома – 72	Образование слабых дистракционных регенератов – 58
	Формирование ложных суставов – 11	

11 – 13 месяцев). В $21 \pm 10,5 - 48 \pm 8,44$ % случаев отмечалось воспаление мягких тканей в области чрескостных элементов, в связи с чем выполнялось их перепроведение. Ремиссия гнойного процесса была достигнута через восемь недель после операции, имелись случаи повторных госпитализаций на оперативное лечение у 5 пациентов через 1,5 – 2 месяца после выписки в связи с появлением свищей в зоне перелома. У 11 пациентов сращения перелома не было достигнуто, сформировался ложный сустав в сроки от 9 до 14 месяцев. Имелось нарушение опороспособности поврежденной конечности, подвижность костных отломков и наличие свищей в зоне перелома.

При лечении 84 пациентов с распространенной формой ХТО методом билокального компрессионно-дистракционного остеосинтеза у 26 при использовании обычного темпа дистракции 1 мм в сутки дискретно были сформированы плотные дистракционные регенераты, и срок лечения в чрескостном аппарате составил от 7 до 9 месяцев (табл. 3). Воспаление в области спиц было отмечено у $40 \pm 15,5$ % пациентов. Удалось купировать остеомиелитический процесс к шестой неделе после оперативного лечения. У 58 пациентов ввиду формирования дистракционных регенератов низкой интенсивности в процессе замещения костного дефекта использовали замедленный темп дистракции 0,5 или 0,75 мм в сутки, в связи с чем отмечались длительные сроки аппаратного лечения (12 и более месяцев). При этом гнойный процесс сохранялся до двух и более месяцев после проведенной операции, имелись случаи выполнения повторных оперативных вмешательств в связи с воспалением в зоне дефекта костной ткани. Перепроведение спиц в связи с воспалением и прорезыванием мягких тканей выполнялось у $85 \pm 5,1$ % пациентов.

В результате проведенного анализа было установлено, что при традиционном хирургическом лечении пациентов с переломами костей голени, осложненными хроническим травматическим остеомиелитом, в большинстве случаев отмечаются длительные сроки сращения переломов и

замещения костных дефектов, длительное течение воспалительного процесса в зоне резекции кости и в области чрескостных элементов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Традиционное лечение пациентов с переломами костей голени, осложненными ХТО, с использованием методик монолокального компрессионного и билокального компрессионно-дистракционного остеосинтеза, лишь в $22,5 \pm 6,52$ % случаев обеспечивает благоприятное течение репаративного процесса. У $77,5 \pm 3,52$ % пациентов применение традиционного лечения приводит к замедленному сращению перелома, формированию ложного сустава, образованию слабоминерализованного дистракционного регенерата.

При традиционном лечении пациентов с локальной и распространенной формой ХТО в $69 \pm 6,07 - 73,5 \pm 5,2$ % случаев удается достичь ремиссии хронического остеомиелита не ранее чем через два месяца с момента операции. У $11,2 \pm 9,35$ % пациентов не удается купировать остеомиелитический процесс.

Для улучшения результатов лечения данной категории пациентов необходима разработка новых эффективных методов хирургического лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барабаш А.П., Соломин Л.Н. «Эсперанто» проведения чрескостных элементов при остеосинтезе аппаратом Илизарова. — Новосибирск: Наука, 1997. — 188 с.
2. Боровков В.Н., Сорокин Г.В., Еремин А.В., Борова А.В. Методы лечения переломов костей конечностей у пострадавших с сочетанной и поли-травмой // Лечение сочетанных травм и повреждений конечностей: сб. докл. Всерос. науч.-практ. конф. — М., 2008. — С. 15–16.
3. Зайцев А.Б. Хирургическая тактика при лечении ложных суставов большеберцовой кости, осложненных хроническим остеомиелитом // Травматология и ортопедия России. — 2007. — № 3 (45). — С. 22–26.

Таблица 2

Сроки сращения перелома и купирования некротически-гнойного процесса у пациентов с локальной формой ХТО после монолокального компрессионного остеосинтеза (n = 98)

Пациенты с локальной формой остеомиелита (n, %)	Сроки сращения перелома	Сроки купирования ХТО
15 ($15,3 \pm 9,29$ %) пациентов	до 6 месяцев	через 4–6 недель
72 ($73,5 \pm 5,2$ %) пациента	до 11–13 месяцев	через 8 недель
11 ($11,2 \pm 9,35$ %) пациентов	Формирование ложных суставов в срок от 9 до 14 месяцев	не достигнута

Таблица 3

Сроки замещения костного дефекта и купирования некротически-гнойного процесса у пациентов с распространенной формой ХТО после билокального компрессионно-дистракционного остеосинтеза (n = 84)

Пациенты с распространенной формой остеомиелита (n, %)	Сроки замещения костного дефекта	Сроки купирования ХТО
26 ($31 \pm 9,07$ %) пациентов	от 7 до 9 месяцев	через 6 недель
58 ($69 \pm 6,07$ %) пациентов	до 12 и более месяцев	через 8 и более недель

4. Ключин Н.М., Аранович А.М., Шляхов В.И., Злобин А.В. Новые технологии лечения больных хроническим остеомиелитом — итог сорокалетнего опыта применения метода чрескостного остеосинтеза // Гений ортопедии. — 2011. — № 2. — С. 32—38.

5. Скланчук Е.Д., Зоря В.И., Гурьев В.В., Васильев А.П. Эндостальная декорткация как важнейший фактор эффективности хирургического лечения последствий тяжелой скелетной травмы

с нарушением костной регенерации // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. — 2009. — № 1. — С. 19—25.

6. Уразгильдеев З.И., Бушуев О.М., Роскидайло А.С. и др. Комплексное одноступенчатое лечение несросшихся переломов, ложных суставов и дефектов длинных костей конечностей, осложненных остеомиелитом // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. — 2002. — № 4. — С. 33—38.

Сведения об авторах

Леонова Светлана Николаевна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

Рехов Алексей Владимирович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

Камека Алексей Леонидович — младший научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: 8 (3952) 29-03-64; e-mail: scrrs.irk@gmail.com)

Л.Б. Маснавиева, И.В. Тихонова, И.В. Кудасева

СОДЕРЖАНИЕ АУТОАНТИТЕЛ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ПОДРОСТКОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ПРОМЫШЛЕННОМ ЦЕНТРЕ

Ангарский филиал ФБГУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН – НИИ медицины труда и экологии человека (Ангарск)

Условия окружающей среды могут стать предпосылками для развития тех или иных патологических процессов у лиц, проживающих в экологически неблагоприятных районах.

Целью работы явилось изучение содержания аутоантител в сыворотке крови подростков с хронической патологией верхних дыхательных путей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха выбросами нефтехимической промышленности.

Обследованы подростки, проживающие вблизи нефтехимического предприятия и в «спальном» районе. В каждом из районов выделены лица с хронической патологией верхних дыхательных путей и без таковой. Изучен уровень сывороточных аутоантител к антигенам, характеризующим состояние иммунной системы (нДНК, β 2-гликопротеин I, Fc-фрагмент IgG).

Изменения содержания аутоантител могут свидетельствовать об особенностях течения адаптивных процессов у подростков, проживающих в условиях техногенной нагрузки.

Ключевые слова: ауто-антитела, подростки, иммунитет, загрязнение атмосферного воздуха

CONTENT OF AUTOANTIBODIES IN TEENAGERS WITH CHRONIC PATHOLOGY OF UPPER RESPIRATORY TRACT WHO LIVE IN AN INDUSTRIAL CENTER

L.B. Masnavieva, I.V. Tikhonova, I.V. Kudaeva

Institute of Occupational Medicine and Human Ecology ESSC HE SB RAMS, Angarsk

Conditions of environment can become causes of developments of different pathologic processes in people, living in ecologically unfavorable regions.

The aim of the work was to study contents of autoantibodies in blood serum of teenagers with chronic pathology of respiratory tract living in areas contaminated with emissions of petrochemical industry.

We examined teenagers living near petrochemical industry and in commuter towns. In each area people with and without chronic pathology of respiratory tract were marked out. We studied the levels of serum autoantibodies to antigens that characterize condition of immune system (nDNA, β 2-glycoprotein I, Fc-enzyme, IgG). The changes of autoantibodies contents can tell about peculiarities of course of adaptive processes in teenagers living in the conditions of technogenic load.

Key words: autoantibodies, teenagers, immunity, air pollution

Известно, что в кровотоке всех здоровых людей присутствуют ауто-антитела (ауто-АТ), направленные к эпитопам различных антигенов собственного организма. Содержание ауто-АТ одной специфичности в сыворотке здоровых лиц относительно постоянно, индивидуальная вариабельность уровней ауто-АТ незначительна. В то же время стойкие количественные изменения молекулярного состава органов и структур тела, лежащие в основе развития заболеваний, отражаются в изменениях продукции определенных ауто-АТ задолго до его клинической манифестации [7].

Известно, что условия окружающей среды могут стать предпосылками для развития тех или иных патологических процессов у лиц, проживающих в экологически неблагоприятных районах. Выбросы предприятий химического и нефтеперерабатывающего комплексов Иркутской области представляют реальную опасность для здоровья населения, проживающего в зоне их воздействия [3, 8]. Город Ангарск входит в список населенных пунктов с самым загрязненным воздухом. Загрязнение атмосферного воздуха г. Ангарска создает высокие риски развития патологии органов дыхания и нарушения иммунитета у его населения [3, 10].

Дыхательная система является первой мишенью для их действия, и, как следствие, болезни органов дыхания занимают первое место в структуре общей заболеваемости населения. Дети, проживающие в экологически неблагоприятных районах, имеют склонность к частому рецидивированию заболеваний вследствие повышенной восприимчивости к бактериальным и вирусным инфекциям из-за вторичного иммуносупрессивного состояния [2, 9].

На основании вышеизложенного целью данной работы явилось изучение содержания естественных ауто-АТ в сыворотке крови подростков с хронической патологией верхних дыхательных путей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха выбросами нефтехимической промышленности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Город Ангарск является крупным промышленным центром Иркутской области, в котором располагаются предприятия теплоэнергетики и химической промышленности. Для проведения исследований на территории г. Ангарска были выделены 2 района: первый — это часть города, наиболее близко расположенная к промышлен-

ной площадке ОАО «Ангарская нефтехимическая компания»; второй — территория «спальных» микрорайонов города, удаленная от источников выбросов и, как следствие, более чистая. Обследованы школьники (14—17 лет), постоянно посещающие общеобразовательные учреждения и проживающие в I и II районах.

Для оценки состояния ВДП проводилось обследование оториноларингологом. Обследование включало в себя выявление жалоб, предъявляемых подростками в ходе осмотра, сбор и анализ анамнестических сведений и объективный осмотр ЛОР-органов. При осмотре ЛОР-органов проводились передняя риноскопия, эндоскопия ротоглотки (мезо- или орофарингоскопия), эндоскопия гортани и отоскопия.

В каждом из районов были выделены лица с хронической патологией верхних дыхательных путей (ВДП) и без таковой. В группу I вошли школьники (31 человек), проживающие вблизи промышленной зоны и имеющие признаки хронической патологии ВДП, в группу II — 45 подростков из этого же района без указанной патологии. Группу III составили 34 старшеклассника из «спального» района, имеющие признаки хронических заболеваний ВДП, группу IV — 59 сверстников, проживающих в данном районе, без патологий ВДП.

Особенности сывороточной иммунореактивности (ИР) оценивали по содержанию ауто-АТ класса IgG в сыворотке крови, направленных на антигены, характеризующие общее состояние иммунной системы (нативная ДНК, Fc-фрагмент иммуноглобулинов IgG и β 2-гликопротеин I), которое изучали полуколичественным методом ИФА при помощи набора «ЭЛИ-Висцеро-Тест-16» (детская панель) (МИЦ «Иммункулус», Москва). Сывороточная ИР анализируемых проб была рассчитана по формуле: $[ОП_{(ар)} \times 100 / ОП_{(к)}] - 100$, где $ОП_{(ар)}$ — оптическая плотность реакции образца сыворотки крови с соответствующим антигеном; $ОП_{(к)}$ — оптическая плотность реакции контрольной сыворотки с тем же антигеном. Были проанализированы отклонения иммунореактивности ауто-АТ, выраженные в % от средней индивидуальной иммунореактивности (СИР) [6].

Статистическую обработку результатов осуществляли при помощи пакета прикладных программ «Statistica 6.0». После анализа соответствия изучаемых показателей закону о нормальном рас-

пределении (тест Шапиро — Уилка) для попарного сравнения количественных показателей использовали U-критерий Манна — Уитни. Результаты исследований представлены в виде Med (LQ — UQ). Сравнение частот отклонений исследуемых показателей от референтных уровней, рассчитанных на 100 обследованных, осуществляли методом оценки пространенности признака в выборке, результаты представлены в виде относительных частот. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В атмосферном воздухе г. Ангарска, по данным метеорологической службы, присутствуют: диоксиды серы и азота, оксид углерода, формальдегид, хром, цинк, железо, медь, никель, свинец, марганец, сероводород, бенз(а)пирен, взвешенные частицы. Данные вещества оказывают как общетоксическое, раздражающее, так и специфическое действие на органы-мишени. На состояние иммунной системы оказывают влияние бенз(а)пирен, формальдегид, ртуть, никель, хром, цинк, а на дыхательную — формальдегид, аммиак, диоксид серы, сероводород, диоксид азота, взвешенные вещества.

В структуре заболеваемости по обращаемости на первом месте находились болезни органов дыхания (42,9 % среди всех зарегистрированных заболеваний). При медицинском осмотре выявлено, что по данным анамнеза чаще болели хроническим тонзиллитом ($18,9 \pm 2,6$ %), хроническим фарингитом ($6,8 \pm 1,7$ %) и острыми респираторными инфекциями ($42,3 \pm 3,32$ %).

Проведено сравнение частоты встречаемости хронической патологии верхних дыхательных путей у подростков, проживающих в районах с различным уровнем химической нагрузки. Выявлено, что случаи хронического тонзиллита наблюдались в $45 \pm 4,9$ % в I группе и в $33,3 \pm 4,3$ % — во II группе, хронического фарингита — в $12,7 \pm 3,3$ % и $5 \pm 1,9$ % случаев для I и II групп соответственно.

Известно, что продукция антител в небольших количествах является естественным процессом, способствующим удалению из организма продуктов клеточного метаболизма, поэтому незначительное содержание аутоантител обнаруживается в составе циркулирующих иммунных комплексов у здоровых лиц. Развитие практически любого процесса с изменением интенсивности процессов

Таблица 1
Содержание ауто-АТ у подростков с хронической патологией ВДП, проживающих в промышленном центре, Med (Q25—Q75)

Показатель	Группа I (n = 31)	Группа II (n = 45)	Группа III (n = 34)	Группа IV (n = 59)
Ауто-АТ к нДНК, %	–3,32 (–13,65–3,08)	–7,79 (–13,20–1,66)	–6,02 (–16,72–3,75)	–2,83 (–12,23–5,22)
Ауто-АТ к β 2-гликопротеину I, %	–2,97 (–15,26–11,94)	–2,90* (–10,94–5,72)	–2,21* (–20,53–10,41)	3,78 (–4,53–13,77)
Ауто-АТ к Fc-фрагменту IgG, %	–6,76 (–15,04–7,44)	–10,39 (–18,51–0,27)	–6,76 (–17,76–1,50)	–4,73 (–13,68–2,66)
Средняя индивидуальная иммунореактивность	–19,05 (–29,1–12,4)	–21,6* (–32,7–16,1)	–26,80 (–36,10–14,90)	4,47 (4,35–4,66)

Примечания: * — различия статистически значимы, по сравнению с группой IV ($p < 0,05$); * — различия по сравнению с группой IV ($0,1 < p < 0,05$).

апоптоза/регенерации специализированных клеток, модулирует поступление и презентацию соответствующих аутоантигенов, что сопровождается реакцией иммунной системы в виде изменений продукции ауто-АТ нужной специфичности [1].

При оценке содержания аутоантител к антигенам, характеризующим состояние иммунной системы, у подростков с хронической патологией ВДП из более чистого района выявлена тенденция ($p = 0,08$) к снижению уровня ауто-АТ к $\beta 2$ -гликопротеину I, по сравнению со здоровыми сверстниками из этого же района (табл. 1).

Данная тенденция обусловлена тем, что в группе III статистически значимо чаще встречались лица содержанием ауто-АТ данной специфичности ниже референтных уровней (от -20 до $+10\%$) (табл. 2). Данное снижение содержания ауто-АТ может быть транзиторным и может свидетельствовать об их повышенном связывании избытком антиидиотипических антител, как результат угасшего к моменту исследования воспалительного процесса.

Несмотря на отсутствие различий иммунореактивности ауто-АТ к $\beta 2$ -гликопротеину I между группами подростков с хронической патологией ВДП и без таковой, проживающих в районе с высоким уровнем загрязнения, в группе I статистически значимо чаще встречались лица с повышенным содержанием данных ауто-АТ и реже — в пределах референтных уровней (табл. 2). Известно, что повышение значений данного показателя может свидетельствовать о протекании инфекционных процессов в организме [7]. Поскольку в обследуемые группы были включены школьники без обострения каких-либо заболеваний момент обследования, можно предположить, что у данных лиц, имеется скрытая инфекция. Подтверждением данного предположения могут служить данные о том, что повышенное содержание аутоантител к

$\beta 2$ -гликопротеину I у подростков сопровождалось увеличением концентрации интерлейкина-8 [5].

В целом полученные данные свидетельствуют о том, что у школьников, проживающих в районах с различным уровнем загрязнения атмосферного воздуха, хроническая патология ВДП в стадии ремиссии, сопровождается разнонаправленными изменениями содержания ауто-АТ к $\beta 2$ -гликопротеину I.

Можно предположить, что одной из причин полученных различий является влияние техногенной нагрузки на состояние иммунной системы подростков. Для проверки данного предположения было проведено сравнение исследуемых показателей у групп здоровых подростков, проживающих в условиях различного уровня загрязнения воздуха.

Содержание ауто-АТ к нДНК и Fc-фрагменту IgG у практически здоровых подростков из изучаемых районов статистически значимо не различалось (табл. 1). Но в группе II реже встречались случаи повышенных концентраций АТ к нДНК ($p = 0,035$). Уровень ауто-АТ к бета2-гликопротеину I был незначительно ниже у школьников из I района ($p = 0,06$). Это обусловлено тем, что в группе II число случаев гипериммунореактивности АТ данной специфичности меньше, по сравнению с группой IV. У четырех школьников из группы IV уровень АТ выходил за пределы пограничных значений (от $+10$ до $+20\%$). При этом значения ауто-АТ к бета2-гликопротеину I, находящиеся в пределах референтных величин, у практически здоровых подростков из «спального» района встречались реже ($p = 0,032$). СИР организма подростков, проживающих вблизи промышленной зоны, была ниже ($p < 0,001$), чем у их сверстников из II района.

У подростков с хронической патологией ВДП, которые проживают в различных районах промышленного центра, содержание ауто-АТ, характеризующих состояние иммунной системы,

Таблица 2
Доля лиц с отклонением от референтных значений содержания специфических аутоантител (%)

Показатель	Отклонение от нормы	Группа I	Группа II	Группа III	Группа IV	p_{I-II}	p_{III-IV}	p_{II-IV}	p_{II-IV}
Ауто-АТ к нДНК	Выше	12,9	2,3	14,7	13,6	0,072	0,883	0,035	0,035
	Норма	71,0	84,4	73,5	74,6	0,178	0,899	0,228	0,228
	Ниже	16,1	13,3	11,8	11,8	0,734	1,000	0,819	0,819
Ауто-АТ к $\beta 2$ -ГП I	Выше	32,3	11,1	38,2	37,3	0,025	0,931	0,003	0,003
	Норма	45,2	73,3	35,3	52,5	0,015	0,113	0,032	0,032
	Ниже	22,5	15,6	26,5	10,2	0,418	0,039	0,363	0,363
Ауто-АТ к Fc-фрагменту	Выше	12,9	17,8	8,8	15,3	0,560	0,390	0,682	0,682
	Норма	64,5	62,2	70,6	74,6	0,879	0,675	0,157	0,157
	Ниже	22,6	20,0	20,6	10,1	0,785	0,163	0,152	0,152
СИР	Выше	22,6	11,1	14,7	15,3	0,168	0,938	0,553	0,553
	Норма	77,4	80,0	76,5	62,7	0,754	0,174	0,063	0,063
	Ниже	0,0	8,9	8,8	22,0	0,090	0,086	0,079	0,079

Примечания: p – уровень статистической значимости различий между группами I–IV, различия значимы при $p < 0,05$.

и средняя индивидуальная иммунореактивность статистически значимо не различались.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об активации иммунной системы у практически здоровых школьников, проживающих в «спальных» районах промышленного города. Её причиной могут быть не только скрытые инфекционные процессы, но и негативное воздействие загрязнителей. Ранее было показано, что у школьников, проживающих на территории экологического неблагополучия, отмечается напряжение адаптационно-приспособительных механизмов, характеризующееся изменением показателей фагоцитарной защиты и специфического иммунного лимфоцитарного потенциала [4]. Кроме того, неблагоприятные воздействия могут модулировать выработку цитокинов Т-лимфоцитами, которые в свою очередь влияют на пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов и продукцию аутоантител, контролирующих выраженность и продолжительность иммунного ответа [7]. Поскольку у обследованных школьников выявлены лишь единичные случаи гипо- или гипериммунореактивности специфических аутоантител, можно предположить, что описанные выше изменения относительного содержания ауто-АТ, могут свидетельствовать об особенностях течения адаптивных процессов в условиях техногенной нагрузки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Добродеева Л.К., Суслонова Г.А. Аутоантитела у практически здоровых людей // Иммунология. — 1990. — № 2. — С. 52–55.
2. Журавлева Т.А., Казанцева М.Е. Выявление факторов риска болезней органов дыхания у подростков крупного промышленного города // Гигиена и санитария. — 2006. — № 3. — С. 67–69.
3. Ефимова Н.В., Тихонова И.В., Жигалова О.В. и др. Ингаляционный риск здоровью населения на территориях размещения химических пред-

приятий (на примере Иркутской области) // Сибирский медицинский журнал. — 2009. — № 5. — С. 111–114.

4. Маснавиева Л.Б., Кудяева И.В., Бударина Л.А., Ефимова Н.В. Некоторые аспекты адаптации иммунной системы подростков, проживающих в условиях химического загрязнения атмосферного воздуха // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2011. — № 3, Ч. 2. — С. 29–33.
5. Маснавиева Л.Б., Кудяева И.В. Оценка содержания аутоантител и цитокинов у подростков промышленных центров при скрининговом обследовании // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2012. — № 3, Ч. 2. — С. 113–116.
6. Полетаев А.Б., Вабищев Н.К., Гнеденко Б.Б. и др. О возможных механизмах нарушения развития нервной системы ребенка при диабетической фетопатии // Вест. Рос. Ассоц. Акуш. Гинекол. — 1998. — Т. 18, № 3. — С. 31–36.
7. Полетаев А.Б. Физиологическая иммунология (естественные ауто-антитела и проблемы наномедицины). — М.: Миклош, 2011. — 218 с.
8. Савилов Е.Д., Ильина С.В. Инфекционная патология в условиях техногенного загрязнения окружающей среды: клинко-эпидемиологические исследования. — Новосибирск: Наука, 2010. — 248 с.
9. Стамова Л.Г., Чеснокова Е.А. Загрязнение атмосферного воздуха и его влияние на заболеваемость органов дыхания у детей // Гигиена и санитария. — 2005. — № 5. — С. 28–30.
10. Тихонова И.В., Маснавиева Л.Б., Бударина Л.А. Оценка реализованного риска хронической патологии верхних дыхательных путей у подростков, проживающих в условиях техногенной нагрузки // Опыт использования методологии оценки риска здоровью населения для обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия: Матер. Всерос. науч.-практ. конф. — Ангарск, 2012. — С. 87–90.

Сведения об авторах

Маснавиева Людмила Борисовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ СО РАМН» – Научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека (665827, г. Ангарск, а/я 1170; тел.: 8 (3955) 55-40-86; e-mail: masnavieva_luda@mail.ru)

Кудяева Ирина Валерьевна – кандидат медицинских наук, заведующая клинко-диагностической лабораторией Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ СО РАМН» – Научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека (тел.: 8 (3955) 55-96-63; e-mail: kudeeva_irina@mail.ru)

Тихонова Инна Владимировна – врач-отоларинголог клиники Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ СО РАМН» – Научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека

А.М. Миromanов, К.А. Гусев, С.А. Усков

ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ РЕЗОРБЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ В ПРОГНОЗЕ РАЗВИТИЯ ЗАМЕДЛЕННОЙ КОНСОЛИДАЦИИ ПЕРЕЛОМОВ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ

ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (Чита)

Цель исследования — изучить значение показателей пиридинолина и дезоксипиридинолина в прогнозе развития замедленной консолидации переломов длинных костей конечностей.

Проведено исследование маркеров резорбции костной ткани — пиридинолина и дезоксипиридинолина — у 75 больных в возрасте от 16 до 55 лет с переломами длинных костей конечностей в послеоперационном периоде. Первую группу составили 44 больных с неосложненным течением посттравматического периода. Вторую группу ($n = 31$) — пациенты с нарушением консолидации переломов в позднем посттравматическом периоде по типу замедленной консолидации. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 35 лет. Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, времени получения травмы, характеру переломов и проводимому лечению. Критерием исключения из обследования являлись больные с какой-либо сопутствующей патологией, а также лица женского пола в менопаузе. Исследования выполнялись на 2-е и 10-е сутки посттравматического периода. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «BIOSTAT». Анализ данных между группами пациентов в разные сроки посттравматического периода проводили с помощью критерия Ньюмена — Кейлса. Для сравнения показателей пациентов с осложненным и неосложненным течением переломов длинных костей конечностей использовали критерий Манна — Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Установлено, что при уровне пиридинолина в сыворотке крови более 15 % и дезоксипиридинолина в моче более 35 % от контрольных значений на десятые сутки после травмы прогнозируется нарушение консолидации переломов в позднем посттравматическом периоде.

Определение показателей пиридинолина и дезоксипиридинолина у больных с переломами длинных костей конечностей на десятые сутки посттравматического периода позволяет прогнозировать развитие замедленной консолидации переломов, что может позволить своевременно проводить превентивные лечебно-профилактические мероприятия направленные на предупреждение развития нарушений консолидации.

Ключевые слова: переломы длинных костей конечностей, нарушение консолидации, прогноз

VALUE OF MARKERS OF BONE TISSUE RESORPTION IN THE PROGNOSIS OF DEVELOPMENT OF SLOW CONSOLIDATION OF FRACTURES OF LONG BONES OF EXTREMITIES

А.М. Miromanov, K.A. Gusev, S.A. Uskov

Chita State Medical Academy, Chita

The objective of the work was to study value of indicators of pyridinoline and dezoksipyridinoline in the prognosis of development of slow consolidation of fractures of long bones of extremities.

We carried out the research of markers of resorption of bone tissue in 75 patients of 16–55 years with fractures of long bones of extremities in postoperative period. The first group included 44 patients with non-complicated course of posttraumatic period. The second group ($n = 31$) included patients with disorder of consolidation of fractures in late posttraumatic period (slow consolidation). Control group included 30 nearly healthy people of 18–35 years. Groups of patients were compared by sex, age, time of getting the injury, character of fractures and the treatment they got. The criteria of excluding out of the research were patients with any concomitant pathology and also women in menopause. The researches were realized on the 2nd and the 10th day of posttraumatic period. Statistical processing of the data was realized with help of «BIOSTAT». The analysis of data between the groups of patients in different terms of posttraumatic period was carried out with help of Newman — Keuls criteria. To compare indices of patients with complicated and non-complicated course of fractures of long bones of extremities we used Mann — Whitney criteria. The differences were considered statistically significant at $p < 0,05$.

It was determined that at the level of pyridinoline in blood serum more than 15 % and of deoxypyridinoline in urine more than 35 % of control values on the 10th day after trauma the disorder of consolidation of fractures in late postoperative period is prognosed.

Determination of indices of pyridinoline and deoxypyridinoline patients with fractures of long bones of extremities on the 10th day of posttraumatic period allows to prognose development of slow consolidation of fractures that can allow to realize preventive prophylactic and treatment measures aimed at precaution of development of disorders of consolidation.

Key words: fractures of long bones of extremities, consolidation disorder, prognosis

ВВЕДЕНИЕ

Частота развития таких осложнений, как замедленная консолидация, несращения,

формирование псевдоартрозов при переломах длинных костей конечностей, остается высокой до настоящего времени, даже несмотря на применение

современных медицинских технологий. Так, нарушение консолидации переломов длинных костей составляет от 15 до 50 %, а частота развития ложных суставов варьирует от 4,7 до 33,2 %. В структуре последствий травм длинных костей псевдоартрозы бедра составляют по частоте 10,7–30,8 %, голени — 15–50,6 %, плеча — 0,4–30 % [1, 2], а образующиеся при этом анатомо-функциональные нарушения конечности являются причиной стойкой инвалидности у 11,6–44,9 % больных [7, 10].

В настоящее время многими исследователями активно ведутся поиски диагностических маркеров регенерации костной ткани [4, 6, 13]. Одними из таких показателей являются биохимические маркеры костного метаболизма — пиридинолин и дезоксипиридинолин [15]. Изменение данных параметров достаточно хорошо исследовано при различной патологии суставов и остеопорозе [8, 9, 12, 13, 15]. Однако, несмотря на значительное количество работ по изучению данных маркеров, их исследование у пациентов с неосложненным течением и нарушением консолидации переломов длинных костей недостаточно отражено в отечественной и зарубежной литературе.

Цель исследования — изучить значение показателей пиридинолина и дезоксипиридинолина в прогнозе развития замедленной консолидации переломов длинных костей конечностей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2000 — поправки) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Проведено обследование 75 пациентов в возрасте от 16 до 55 лет с переломами длинных костей конечностей, находившихся на стационарном лечении в ГУЗ «Городская клиническая больница

№ 1» г. Читы. Первую группу составили 44 больных с неосложненным течением посттравматического периода. Вторая группа ($n = 31$) — пациенты с нарушением консолидации переломов в позднем посттравматическом периоде по типу замедленной консолидации. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 35 лет.

В работе с переломами длинных костей конечностей использовали классификацию М.Е. Мюллера с соавт. [15]. Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, времени получения травмы, характеру переломов и проводимому лечению (табл. 1, 2).

В процессе исследования в связи с отсутствием достоверности различий между изучаемыми параметрами группы больных с закрытыми и открытыми переломами длинных костей конечностей объединены в одну группу. Лечение пациентов осуществлялось в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи при переломах длинных костей конечностей и национальным руководством по травматологии и ортопедии. Больным с открытыми переломами проводилась первичная хирургическая обработка ран, адекватное дренирование и фиксация костных отломков аппаратами наружной фиксации (АНФ). Пациентам с закрытыми переломами проводилась открытая репозиция отломков с последующим функциональным остеосинтезом пластинами или штифтами и адекватное дренирование. В последующем выполнялась комплексная традиционная терапия (антибактериальные средства, дезагреганты, местное медикаментозное лечение и т.д.).

Учитывая, что маркеры резорбции костной ткани могут изменяться при многих патологических состояниях [8], нами исключались из обследования больные с какой-либо сопутствующей патологией, а также лица женского пола в менопаузе.

Исследование уровня пиридинолина и дезоксипиридинолина проводилось в биохимической лаборатории НИИ «Молекулярной медицины» ГБОУ ВПО «Читинская государственная

Таблица 1

Распределение групп больных по локализации и характеру переломов длинных костей конечностей по классификации М.Е. Мюллера (1996) (%)

Группы	Открытые переломы			Закрытые переломы					Итого (%)
	IO2, MT2, NT1	IO3, MT2, NT1	IO4, MT3, NT1	32A2	33C2	41C2	42A2	42C1	
Неосложненное течение	18,2	22,7	4,55	4,55	2,3	6,8	22,7	18,2	100
Нарушение консолидации	19,35	25,8	3,23	3,23	3,23	3,23	25,8	16,13	100

Таблица 2

Распределение групп больных по способу хирургического лечения (%)

Группа	Вид остеосинтеза		
	АНФ	Интрамедуллярный	Экстремедуллярный
Неосложненное течение	45,4	18,2	36,4
Нарушение консолидации	48,4	19,3	32,3

медицинская академия» Минздрава России на аппарате MicroVue DPD EIA KIT «QUIDEL» (США) методом ИФА по стандартной методике с использованием набора реагентов BCM Diagnostics (США). Материалом для исследования пиридинолина служила сыворотка крови, а дезоксипиридинолина — порция первой утренней мочи, последующая проба собиралась в то же самое время в том же по счету утреннем мочеиспускании [8]. Исследования выполнялись на 2-е и 10-е сутки посттравматического периода.

Рентгенологическое исследование поврежденного сегмента конечности пациентам выполняли в двух стандартных проекциях с захватом смежных суставов до операции, после оперативного лечения, в последующем через 1, 2, 3 месяца, а у больных с нарушением консолидации — дополнительно через 6 и 12 месяцев после оперативного вмешательства.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «BIOSTAT». Для описания характера распределения количественных признаков определялись средние величины (M), стандартное отклонение (SD). Анализ данных между группами пациентов в разные сроки посттравматического периода проводили с помощью критерия Ньюмена — Кейлса. Для сравнения показателей пациентов с осложненным и неосложненным течением переломов длинных костей конечностей использовали критерий Манна — Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что в группе с неосложненным течением переломов длинных костей конечностей уровень пиридинолина и дезоксипиридинолина на 2-е сутки после операции превышал аналогичные показатели группы контроля в 1,6 и 3,8 раза соответственно ($p < 0,001$). Данный факт закономерен, поскольку при фрактурах происходит усиление ферментативной активности и высвобождение компонентов клеточного матрикса вследствие усиленной резорбции поврежденной костной ткани [8]. К 10-м суткам послеоперационного периода данные параметры значительно снижались относительно вторых суток в 1,4 и 3 раза соответственно ($p < 0,001$), хотя и превышали

контрольные значения (табл. 3). Полученные результаты согласуются с литературными данными, так как при переломах запускаются процессы, направленные на купирование воспаления в области травмы и нормализацию процессов репаративной регенерации, в том числе и костной ткани [3].

В данной группе при контрольном осмотре пациентов через 2–3 месяца отмечена консолидация переломов.

У пациентов второй группы содержание пиридинолина и дезоксипиридинолина не отличалось от показателей первой группы на 2-е сутки послеоперационного периода, тогда как при исследовании данных параметров на 10-е сутки после операции отмечено их значимое увеличение, по сравнению с группой неосложненного течения, на 18,4 % и 38,6 % соответственно ($p < 0,05$) (табл. 3). Известно, что к многочисленным факторам, определяющим особенности исхода при переломах длинных костей, относятся показатели различных систем организма, нарушение которых может приводить к изменению течения различных физиологических и биохимических процессов и, как следствие, к развитию различных осложнений [5]. В результате нарушения процессов гомеостаза в костной ткани происходит изменение стабильности коллагенового матрикса, которая обеспечивается межмолекулярными необратимыми связями (пиридинолин, дезоксипиридинолин), образующимися между некоторыми аминокислотами, входящими в полипептидную цепь коллагена. Данные связи присутствуют только во внеклеточных коллагеновых фибриллах и характерны для дифференцированного матрикса прочных типов соединительной ткани — кости. При нарушении стабильности вышеуказанных связей происходит их усиленная экскреция [8, 11, 15].

При динамическом наблюдении за пациентами через 2 и 3 месяца регистрировалось отсутствие признаков консолидации, и только через 6 месяцев зафиксированы клинические и рентгенологические признаки консолидации переломов, что еще раз подтверждает ключевую роль данных показателей в прогнозе течения процессов регенерации костной ткани, в том числе и при переломах длинных костей конечностей. При более подробном анализе изучаемых показателей каждого пациента зафиксировано, что, при уровне пиридинолина в сыворотке крови более 15 % и дезоксипири-

Таблица 3

Значение показателей пиридинолина и дезоксипиридинолина у пациентов с неосложненным течением переломов и нарушением консолидации ($M \pm SD$)

Показатель	Контроль (n = 30)	Неосложненное течение переломов (n = 44)		Нарушение консолидации переломов (n = 31)	
		2-е сутки	10-е сутки	2-е сутки	10-е сутки
Пиридинолин (пг/мл)	5,89 ± 0,6	9,35 ± 0,76*	6,55 ± 0,67*; **	9,28 ± 0,61*	8,03 ± 0,7*; **; ***
Дезоксипиридинолин (пг/мл)	56,74 ± 18,3	213,7 ± 71,4*	70,34 ± 17,6*; **	212,9 ± 66,2*	97,5 ± 20,1*; **; ***

Примечание: * — статистическая значимость различий с контролем; ** — статистическая значимость различий со 2-ми сутками; *** — статистическая значимость различий с группой неосложненного течения.

динолина в моче более 35 % от контрольного значения на 10-е сутки посттравматического периода прогнозируется нарушение консолидации переломов в позднем посттравматическом периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение показателей пиридинолина и дезоксипиридинолина у больных с переломами длинных костей конечностей на 10-е сутки посттравматического периода позволяет прогнозировать развитие замедленной консолидации переломов, что может позволить своевременно проводить превентивные лечебно-профилактические мероприятия направленные на предупреждение развития нарушений консолидации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барабаш Ю.А., Барабаш А.П., Балаян В.Д. и др. Интрамедуллярный остеосинтез с блокированием в лечении больных с псевдоартрозами длинных костей // Илизаровские чтения: Матер. науч.-практ. конф. с междунар. участием (Курган, 14–15 июня 2012). — Курган, 2012. — С. 56–57.
2. Кесян Г.А. и др. Сочетанное применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и биокомпозиционного материала Коллапан в комплексном лечении больных с длительно несрастающими переломами и ложными суставами длинных костей конечностей // Вестн. травмат. и орт. — 2011. — № 2. — С. 26–32.
3. Кузник Б.И., Лиханов И.Д., Цепелев В.А. и др. Теоретические и клинические аспекты биорегулирующей терапии в хирургии и травматологии. — Новосибирск: Наука, 2008. — 311 с.
4. Мамаев В.И. Оптимизация хирургического лечения последствий переломов костей с использованием прогностических алгоритмов: дис. ... докт. мед. наук: 14.01.15. — Курган, 2010. — 243 с.
5. Миromanов А.М., Герасимов А.А., Намоконов Е.В. Современные подходы к классификации переломов длинных костей конечностей // Вестн. эксперимент. и клин. хир. — 2011. — № 4. — С. 760–763.
6. Миromanов А.М., Усков С.А. Способ прогнозирования нарушения регенерации костной ткани при переломах длинных костей конечностей в послеоперационном периоде // Гений ортопедии. — 2011. — № 4. — С. 26–30.
7. Решетников А.Н. Оптимизация лечения больных с ложными суставами и дефектами длинных костей нижних конечностей (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Самара, 2005. — 41 с.
8. Риггз Б.Л., Мелтон Л.Дж. Остеопороз (этиология, диагностика, лечение): пер. с англ. / Под ред. Е.А. Лепарского. — М.: БИНОМ — Симферополь: AZ-PRESS — СПб.: Невский Диалект, 2000. — 560 с.
9. Chen Y.H., Wu Y.W., Yang W.S. et al. Osteoporosis treatment in postmenopausal women with pre-existing fracture // Taiwan J. Obstet. Gynecol. — 2012. — Vol. 51 (2). — P. 153–166.
10. Delia M. Pseudarthrosis with bone loss in femur and tibia // World Congress on External fixation: Papers Book (Peru, Lima, May 26–28, 2005). — Lima, 2005. — P. 39.
11. Delmas P.D., Eastell R., Garnero P. et al. For the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis // Osteoporosis International. — 2000. — Vol. 6. — P. 2–17.
12. Donal A.L., Moniz C., Abraha H., Pitt P. Does active treatment of rheumatoid arthritis limit disease-associated bone loss? // Rheumatology. — 2002. — Vol. 41 (9). — P. 1047–1051.
13. Looker A.C., Bauer D.C., Chesnut C.H. et al. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status and future direction // Osteoporosis Int. — 2000. — Vol. 11, N 6. — P. 467–480.
14. Muller M.E., Nazarian S., Koch P., Schtzker J. The comprehensive classification of fractures of long bones. — Heidelberg — New York: Springer-Verlag, 1996. — 32 p.
15. Ristelli J., Eloranta I., Niemi S. et al. Radioimmunoassay for the pyridinoline cross-linked carboxy-terminal telopeptide type 1 collagen: a new serum marker of bone collagen degradation // Clin. Chem. — 1993. — Vol. 39. — P. 635–640.

Сведения об авторах

Миromanов Александр Михайлович — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672090, г. Чита, ул. Горького, 39а; тел.: 8 (924) 386-18-16; e-mail: miromanov_a@mail.ru)

Гусев Кирилл Аркадьевич — аспирант кафедры травматологии и ортопедии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672090, г. Чита, ул. Горького, 39а; e-mail: kirill.gusev.86@mail.ru)

Усков Сергей Анатольевич — аспирант кафедры травматологии и ортопедии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672090, г. Чита, ул. Горького, 39а; e-mail: usa1122@yandex.ru)

И.Н. Михайлов¹, М.Э. Пусева^{1, 2}

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОВРЕЖДЕНИЕМ МОНТЕДЖИ МЕТОДОМ ЧРЕСКОСТНОГО ОСТЕОСИНТЕЗА

¹ ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)² ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (Иркутск)

В основу исследования положен анализ лечения методом чрескостного остеосинтеза 30 пациентов (в период 2002–2010 гг.) с повреждениями Монтеджи. Основная цель работы — показать возможности чрескостного остеосинтеза как малоинвазивного метода, с помощью которого закрытым способом восстанавливаются анатомические структуры поврежденного сегмента. Использованная в работе раздельная фиксация локтевой и лучевой кости позволила демонтировать аппарат с лучевой кости без потери жесткости фиксации локтевой кости, тем самым обеспечить возможность более ранней разработки ротационных движений.

При оценке эффективности лечения, кроме результатов клинического и рентгенологического обследования пациента, учитывалась функциональная активность поврежденной верхней конечности. Акцент сделан на типичные ошибки, допускаемые в лечении этих пациентов.

Изучение исходов лечения показало, что обычная степень социальной интеграции через 6 месяцев имела место у 13 пациентов (86,6 %), 2 пациента (13,4 %) участвовали в общественной жизни с небольшими ограничениями. Через год все пациенты считали себя социально интегрированными.

Ключевые слова: чрескостный остеосинтез, переломовывих, повреждение Монтеджи, аппарат внешней фиксации, повреждения предплечья, переломы костей предплечья

REMOTE RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH MONTEGGIA INJURIES BY TRANSOSSEOUS OSTEOSYNTHESIS

I.N. Mikhaylov¹, M.E. Puseva^{1, 2}¹ Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk² Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk

The research is based on the analysis of treatment of 30 patients (during 2002–2010 years) with Monteggia injuries by transosseous osteosynthesis. The aim of the work was to show opportunities of transosseous osteosynthesis as mini-invasive method that allows to restore anatomical structures of injured segment by closed method. Separate fixation of radial and ulnar bones used in the work allowed to remove fixator from the radial bone without losing rigidity of fixation of ulnar bone and to provide the opportunity of earlier development of rotation.

At the estimation of effectiveness of treatment we considered functional activity of injured upper extremity in addition to the result of clinical and radiologic examination of the patient. The accent was made on the typical mistakes at the treatment of these patients.

Study of outcomes of treatment showed that 13 patients (86,6 %) had usual degree of social integration in 6 months, 2 patients (13,4 %) had slight limitations of social life. In a year all patients were considered socially integrated.

Key words: transosseous osteosynthesis, fracture-dislocation, Monteggia injury, external fixator, forearm injuries, fractures of forearm bones

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время увеличивается количество высокоэнергетических повреждений в результате дорожно-транспортных и других катастроф, сопровождающихся тяжелыми сочетанными и политравмами, в том числе, переломовывихами костей предплечья.

По данным литературы, переломовывихи костей предплечья составляют примерно 1–2 % среди всех повреждений предплечья [3]. Несмотря на относительную редкость этих повреждений (1–2 %), проблема лечения до настоящего времени остается актуальной, так как неудовлетворительные результаты лечения составляют 95 % случаев [4].

К неблагоприятным последствиям переломовывихов костей предплечья относятся: замедленное сращение в неправильном положении и псевдо-

артроз диафиза локтевой кости; застарелый вывих головки лучевой и локтевой кости; синостозы между локтевой и лучевой костями [4].

Основными причинами неблагоприятных исходов лечения являются: вид травмы [4], включающий переломы обеих костей предплечья, смежных суставов и сочленений, повреждением мягких тканей, сосудов и нервов; диагностические ошибки (16–33 %) [4], неквалифицированные кадры; необоснованная тактика лечения; упрощенно-стандартный подход к восстановительному лечению.

К диагностическим ошибкам относятся: выполнение рентгенологического исследования поврежденного предплечья на малых размерах рентгенологической пленки без захвата смежных суставов, вследствие чего вывих головки лучевой кости не диагностируется.

Сложная анатомо-функциональная взаимосвязь локтевой и лучевой костей требует идеального сопоставления костных отломков, поэтому любые неустраненные виды смещений ограничивают ротацию лучевой кости вокруг локтевой. К ограничению ротации приводят не только поврежденные костные структуры, но и нарушение структуры и функции мягкотканых образований: межкостной мембраны, мышц-ротаторов предплечья, сосудов, нервов, покровных тканей.

Из экспериментального исследования известно, что фиксация неповрежденного предплечья в любом положении более трех недель приводит к рубцовому изменению межкостной мембраны [1]. Поэтому целесообразно выполнять остеосинтез, обеспечивающий хотя бы минимальную амплитуду ротационных движений в раннем послеоперационном периоде в течение всего периода лечения [2].

Анализ методов лечения переломовывиха Монтеджи показал, что все известные технологии исключают ротационные движения предплечья на протяжении всего этапа фиксации костных отломков локтевой кости. Это приводит к стойким контрактурам в проксимальном, дистальном лучелоктевом сочленениях, локтевом и кистевом суставах.

Цель работы: изучить отдаленные функциональные результаты лечения повреждений Монтеджи предложенным хирургическим способом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Разработанный в нашем центре метод чрескостного остеосинтеза переломовывихов костей предплечья типа Монтеджи включает два изолированных друг от друга способа управления костными структурами с помощью репозиционных узлов аппарата внешней фиксации: 1) репозицию и фиксацию отломков локтевой кости с восстановлением ее первоначальной длины; 2) вправление, фиксацию головки лучевой кости.

С помощью предложенного оригинального репозиционного узла можно вправить головку лучевой кости при всех возможных смещениях. Использование консольных чрескостных элементов (стержней-шрупов) обеспечивает жесткую фиксацию отломков локтевой кости и удерживает головку лучевой кости в анатомически правильном положении (рис. 1).

Раздельная фиксация локтевой и лучевой кости позволяет в ранний срок демонтировать систему с лучевой кости без потери жесткости фиксации локтевой кости, обеспечивая ротационные движения предплечья на этапе фиксации локтевой кости.

За период 2002–2010 г. в клинике ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН нами прооперировано 30 пациентов с повреждением Монтеджи.

Критерии включения:

- пациенты с повреждением Монтеджи без грубой сопутствующей соматической патологии;
- сроки после травмы — до 1 года;
- пациенты работоспособного возраста 18–50 лет.

Критерии исключения:

- открытые переломы локтевой кости;
- сроки заболевания — более 1 года;

- возраст пациентов — до 18 лет и старше 50 лет;
- отказ пациента от предлагаемого метода лечения.

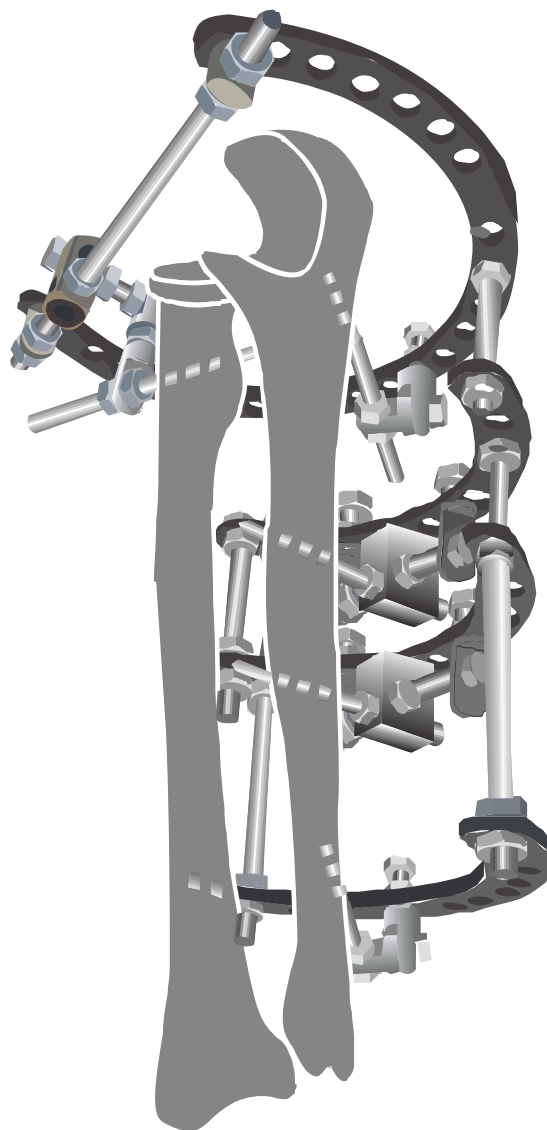


Рис. 1. Модель аппарата внешней фиксации по предлагаемой технологии.

Особенностью возрастной структуры изученного контингента пациентов являлось преобладание лиц работоспособного возраста: до 30 лет — 9 человек (32,25 %); 30–50 лет — 21 человек (64,5 %), средний возраст — $35,866 \pm 11,75$ лет. Мужчин было 20 человек (66,7 %), женщин — 10 (33,3 %) человек.

Распределение больных по нозологической патологии представлено в таблице 1.

Таблица 1
Распределение пациентов по виду переломов локтевой кости, согласно классификации АО/ASIF

Вид перелома	Количество пациентов	
	абс.	%
22-A1.3	22	73,3
22-B1.3	8	26,6
Итого	30	100

Пациенты были распределены на 2 группы.

Группа клинического сравнения (ГКС): 15 пациентам проведено оперативное лечение методом чрескостного остеосинтеза аппаратом внешней фиксации спице-стержневой компоновки, закрытое вправление вывиха головки лучевой кости.

Основная группа (ОГ): 15 пациентам применена разработанная нами технология чрескостного остеосинтеза предплечья, закрытое вправление вывиха головки лучевой кости.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследовали амплитуду движений в локтевом суставе и амплитуду ротационных движений в раннем послеоперационном периоде на этапе фиксации локтевой кости и после демонтажа аппарата внешней фиксации.

В группе клинического сравнения срок фиксации в среднем составил 95 дней.

Амплитуда движений в локтевом суставе в раннем послеоперационном периоде в среднем составила 100° (90–105°), ротационные движения отсутствовали.

На этапе фиксации амплитуда движений в локтевом суставе составила, в среднем 102,5° (100–110°). Ротационные движения отсутствовали.

После демонтажа аппарата внешней фиксации амплитуда движений в локтевом суставе — в среднем 125° (112,5–135°). Амплитуда ротационных движений в среднем 10° (10–15°).

Осложнения. Воспаление мягких тканей в области проведения спиц возникло в 6 случаях (40 %);

необходимость в замене чрескостных элементов — в одном случае (6,6 %). Воспаление купировано консервативным методом (перевязки, физиотерапия), что привело к удлинению сроков фиксации в среднем на 5-е суток.

В основной группе срок фиксации в среднем составил 78 (74–105) дней.

Амплитуда движений в локтевом суставе в раннем послеоперационном периоде в среднем составила 105° (95–110°), ротационные движения отсутствовали.

На этапе фиксации локтевой кости амплитуда движений в локтевом суставе составила в среднем 125° (117,5–127,5°), амплитуда ротационных движений — в среднем 40° (37,5–50°).

После демонтажа аппарата внешней фиксации амплитуда движений в локтевом суставе составила в среднем 140° (130–140°), амплитуда ротационных движений — в среднем 100° (100–105°).

Осложнения. Воспаление мягких тканей в области введения стержня-шурупа возникло в одном случае; необходимости в замене чрескостных элементов не было, воспаление купировано консервативно (перевязки, физиотерапия). На сроки лечения и реабилитации эти осложнения не повлияли.

Уровни значимости критерия U Манна — Уитни в группе клинического сравнения и основной группе представлены в таблице 2.

Сравнительные данные по двум группам приведены в таблице 3.

Сравнительный анализ выявил межгрупповые различия по ряду признаков. Достоверных отли-

Таблица 2

Уровни значимости критерия U Манна – Уитни

Сравниваемые группы	Параметры	n	P
Группа клинического сравнения * основная группа	кровопотеря (мл)	15	0,7290
	иммобилизация суставов	15	1,0000
	амплитуда движений в локтевом суставе первые сутки после операции (°)	15	0,0531
	ротация на этапе фиксации (°)	15	0,0000*
	амплитуда движений в локтевом суставе на этапе фиксации (°)	15	0,0024*
	ротация после демонтажа АВФ (°)	15	0,0002*
	амплитуда движений в локтевом суставе после демонтажа АВФ (°)	15	0,0017*
	срок фиксации (дни)	15	0,2145

Примечание: P – уровень значимости; * – P < 0,05.

Таблица 3

Амплитуда движений

Группа	Крово- потеря	Амплитуда движений (°)					
		Локтевой сустав			Ротация предплечья		
		10 суток после операции	Этап фиксации 4 недели	Через 6 мес. после демонтажа АВФ	10 суток после операции	Этап фиксации 4 недели	Через 6 мес. после демонтажа АВФ
ГКС (n = 15)	0	100 ± 12,921° (90–105°)	102,5 ± 12,63° (100–110°) [ОГ]	125 ± 16,25° (112,5–135°) [ОГ]	0	0 [ОГ]	10 ± 3,98° (10–15°) [ОГ]
ОГ (n = 15)	0	105 ± 12,99° (95–110°)	125 ± 11,48° (117,5–127,5) [ГКС]	140 ± 4,92° (130–140°) [ГКС]	0	40 ± 14,79° (37,5–50°) [ГКС]	100 ± 11,28° (100–105°) [ГКС]

Примечание: в квадратных скобках указана группа, с которой данный признак имеет значимые отличия p ≤ 0,05.

чий в значениях исследуемых параметров между выборками по возрасту не обнаружено ($P > 0,05$). Достоверных половых отличий в значениях исследуемых параметров между выборками по возрасту не обнаружено ($P > 0,05$). Исключение составляет признак «Ротация на этапе фиксации (°)», который значимо выше у мужчин ($P < 0,05$).

Оценка качества жизни пациентов проводилась с помощью опросника DASH на сроках 6 и 12 месяцев.

Сроки реабилитации в **основной группе** составили от 1,5 до 2 месяцев, что обусловлено началом разработки движений в суставах в раннем послеоперационном периоде. 9 пациентов (60 %), чья трудовая деятельность не была связана с физической нагрузкой (администратор, офис-менеджер, вахтер и т.п.), приступили к труду на этапах фиксации в аппарате внешней фиксации.

Обычная степень социальной интеграции через 6 месяцев имела место у 13 пациентов (86,6 %); 2 пациента (13,4 %) участвовали в общественной жизни с небольшими ограничениями. Через год все пациенты считали себя социально интегрированными.

После остеосинтеза локтевой кости при свежих переломах к концу периода фиксации функция конечности практически соответствовала функциональной норме.

После остеосинтеза локтевой кости при застарелых повреждениях, к концу периода фиксации, функция конечности практически соответствовала функциональной нормы.

Обычная степень социальной интеграции в **группе клинического сравнения** через 6 месяцев имела место у 9 пациентов (60 %); 6 пациентов (40 %) участвовали в общественной жизни с небольшими ограничениями, 5 пациентов (41,66 %), чья трудовая деятельность не была связана с физической нагрузкой (бухгалтер, секретарь, менеджер), приступили к труду на этапах фиксации в аппарат внешней фиксации. Через 1 год 80 % (12 пациентов) пациентов вернулись к обычному образу жизни.

Кроме исследования качества жизни по опросным листам, отдаленные результаты лечения нами были оценены по системе Любошица — Матисса — Шварцберга (Любошиц Н.А. с соавт., 1980; Шварцберг И.Л., 1980; Маттис Э.Р., 1985). При сумме баллов 85 — 100 результат оценивался как отличный, при сумме баллов 70 — 84 — как хороший, 55 — 69 баллов — удовлетворительный, меньше 55 баллов — неудовлетворительный.

В **основной группе** у 93,3 % (14 пациентов) индекс определялся в диапазоне 3,5 — 4,3 (в среднем — 3,87), что соответствует хорошему результату лечения; у 6,7 % (1 пациент) результат был признан удовлетворительным (индексы 3,0).

В **группе клинического сравнения** у 73,3 % (11 пациентов) индекс определялся в диапазоне 3,5 —

4,2 (в среднем — 3,7), что соответствует хорошему результату лечения; у 26,7 % (4 пациента) результат был признан удовлетворительным (индексы 3,0 — 3,2). Неудовлетворительных функциональных результатов не было.

ВЫВОДЫ

1. Проведенный сравнительный анализ лечения повреждений Монтеджи предложенным способом с помощью оригинального аппарата внешней фиксации и известных технологий показал хорошие функциональные результаты у большинства пациентов.

2. Применение данного аппарата внешней фиксации позволяет сохранить достаточную жесткость фиксации отломков локтевой кости на протяжении всего периода лечения и способствует проведению ранней разработки движений в смежных суставах и сочленениях.

3. Сокращение сроков нетрудоспособности и инвалидности дает основание рекомендовать предложенный способ для широкого применения в практике лечебных учреждений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горячев А.Н., Фоминых А.А., Игнатьев А.Г. Ротационная контрактура у больных с переломами костей предплечья // Гений ортопедии. — 2001. — № 2. — С. 97 — 98.
2. Иванников С., Оганесян О., Шестерня Н. Наружный чрескостный остеосинтез при переломах предплечья. — М., 2003. — 140 с.
3. Коломытцев В.Д. Переломовывихи предплечья и особенности их лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Донецк, 1976. — 24 с.
4. Павлов Д.В. Ортопедо-хирургическая реабилитация больных с переломовывихами типа Монтеджи: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Н. Новгород, 2000. — 24 с.
5. Хмызов С.А., Тихоненко А.А. Анализ ошибок и осложнений при использовании аппаратов внешней фиксации для коррекции деформаций костей предплечья // Ортопедия, травматология. — 2002. — № 4. — С. 33 — 37.
6. Швед С.И. Чрескостный остеосинтез при закрытых переломах длинных трубчатых костей // Современные методы лечения больных с травмами и их осложнениями: Матер. Всеросс. науч.-практ. конф. — Курган, 2006. — С. 439.
7. Bongiovani J.-C. High energy fracture: one step bone reconstruction // 12th Meeting of ASAMI: Program & Abstracts. — Kyoto, 2006. — P. 101.
8. Clare D.J., Corley F.G., Wirth M.A. Ipsilateral combination Monteggia and Galeazzi injuries in an adult patient: a case report // J. Orthop. Trauma. — 2002. — Vol. 16 (2). — P. 130 — 134.

Сведения об авторах

Михайлов Иван Николаевич — кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: 8 (3952) 29-03-57)

Пусева Марина Эдуардовна — кандидат медицинских наук, заведующая травматолого-ортопедическим отделением ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН, доцент кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России

А.В. Осипов^{1,2}, А.В. Колбаско¹, А.Г. Чеченин¹, А.Л. Онищенко¹**ЧАСТОТА ТОКСИЧЕСКОЙ, КОМПРЕССИОННО-ИШЕМИЧЕСКОЙ, ДИАБЕТИЧЕСКОЙ И АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ У ТЕЛЕУТОВ – КОРЕННЫХ СЕЛЬСКИХ ЖИТЕЛЕЙ КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ**¹ ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России (Новокузнецк)² МЛПУ Городская клиническая больница № 2 (Новокузнецк)

В исследовании, проведенном в популяции коренных сельских жителей Кемеровской области – телеутов, определена распространенность токсической, компрессионно-ишемической (туннельной), диабетической и атеросклеротической полиневропатии. Установлено, что частота полиневропатий различается в зависимости от пола, возраста, социального положения, профессии и места жительства. В мужской популяции в возрасте 30–39 и 40–49 лет преобладает токсическая полиневропатия. Компрессионно-ишемическая полиневропатия наиболее распространена у женщин в возрасте 50–59 лет в социальной группах неработающих и служащих. Диабетическая и атеросклеротическая полиневропатия наиболее распространена у женщин в возрасте 70 лет и старше в социально-профессиональной группе пенсионеров.

Ключевые слова: популяция, полиневропатия, телеуты, распространенность

PREVALENCE OF TOXIC, COMPRESSION-ISCHEMIC, DIABETIC AND ATHEROSCLEROTIC POLYNEUROPATHY IN TELEUTS – PRIMARY POPULATION OF KEMEROVO REGIONA.V. Osipov¹, A.V. Kolbasko¹, A.G. Chechenin¹, A.L. Onishchenko¹¹ Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk² City Clinical Hospital N 2, Novokuznetsk

In the study carried out in primary population of Kemerovo region – teleuts – we determined the prevalence of toxic, compression-ischemic (tunnel), diabetic and atherosclerotic polyneuropathy. It was determined that the frequency of these diseases is different depending on the sex, age, social status, profession and place of residence. In male population toxic polyneuropathy prevails in age groups of 30–39 and 40–49 years. Compression-ischemic polyneuropathy prevailed in women of 50–59 years who belonged to the unemployment and employees social groups. Diabetic and atherosclerotic polyneuropathy has the most prevalence in women of 70 years and older in the social group of pensioners.

Key words: population, polyneuropathy, teleuts, prevalence

Кузбасс относится к экологически неблагоприятным регионам [9]. Многие человеческие популяции Сибири проживают в условиях больших средовых и демографо-генетических контрастов по отношению друг к другу. Это, несомненно, отражается на специфике формирования патологий населения, в том числе и у аборигенов [10]. В большей степени такую специфику отражают коренные жители Кузбасса – телеуты и шорцы. Изучение их здоровья и патологии позволит в известной степени прогнозировать болезни настоящего и будущих поколений как у аборигенов, так и у пришедшего населения [13]. Многостороннее изучение проблем здоровья коренного населения Кемеровской области возможно только в одномоментном комплексном исследовании врачами разных специальностей, что достигается в условиях специально организованных экспедиций, работающих по единой методологии [5, 6, 7, 10, 12]. Полиневропатии широко распространены и являются причиной временной и стойкой утраты трудоспособности. Распространенность и клиника полиневропатий описаны многими авторами [1, 2, 3, 4, 18, 11, 14, 15], однако сведений в отечественной и иностранной

литературе о распространенности полиневропатий в популяции телеутов мы не встретили, что и послужило целью нашего исследования.

Цель исследования: определить частоту поражения периферической нервной системы: токсической, компрессионно-ишемической, диабетической и атеросклеротической полиневропатии у телеутов – коренных сельских жителей Кузбасса.

ЗАДАЧА ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить распространённость, структуру и особенности формирования поражения периферической нервной системы: токсической, компрессионно-ишемической, диабетической и атеросклеротической полиневропатии – у коренного сельского населения Кузбасса – телеутов – в зависимости от пола, возраста, социально-профессионального статуса для планирования мероприятий по охране их здоровья.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспедиция была проведена врачами 9 кафедр Новокузнецкого ГИУВа и специалистами МГКБ № 3 г. Кемерово в рамках региональной программы,

по инициативе губернатора Кемеровской области «Кузбасс — экология человека межгорных котловин...» (2005).

Генеральная совокупность телеутов Кузбасса, проживающих в 7 сёлах Беловского и Гурьевского районов на момент обследования составляла 1419 лиц обоего пола. Нами была осмотрена репрезентативная выборка — 460 телеутов (156 мужчин, 304 женщины), что составило 32,4 % от генеральной совокупности. Как основной применялся клинический неврологический метод, включающий в себя сбор жалоб, анамнез болезни, клинический неврологический осмотр. Для достижения поставленной цели был проведен анализ по возрастным группам: 10 — 14 лет, 15 — 19 лет, 20 — 29 лет, 30 — 39 лет, 40 — 49 лет, 50 — 59 лет, 60 — 69 лет, 70 лет и старше. Были выделены три территории проживания: Беловская сельская территория, Шандинская сельская территория, Бековская территория. Выделены социальные и профессиональные группы («школьники», «служащие», «рабочие угледобывающих производств», «рабочие других производств», «неработающие», «пенсионеры»).

Поскольку проведенное нами исследование относится к общей проблеме этнической неврологии, на первом этапе исследования нами был проведен анализ эпидемиологической распространенности всех болезней нервной системы у коренных жителей Кемеровской области — телеутов для установления удельного веса каждой нозологической формы в структуре болезней нервной системы [6, 7]. Общая неврологическая заболеваемость изучалась с целью определения нозологического спектра, относительной частоты отдельных групп болезней и наиболее общих закономерностей их распространения и динамики в различных этнических, возрастно-половых и социально-производственных группах сельских аборигенов Кемеровской области — телеутов — в связи с конкретными социально-экономическими и природными факторами окружающей среды [5, 10, 12]. Для установления не случайности различий и наличия функциональной связи между изучавшимися явлениями использовался критерий χ^2 . При этом использован доверительный интервал 95% ($P \leq 0,05$; $P \geq 0,05$), как это обычно принято для клинических исследований. Все коэффициенты и показатели рассчитывались в программе SPSS Statistics 17.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Неврологическая патология выявлялась в 163 случаях у мужчин (1054 %) и в 459 случаях у женщин (1509 %) в обследованной популяции. Общая распространенность болезней нервной системы была на уровне 1352 %.

Большое распространение токсического поражения нервной системы в популяции телеутов было связано с широким употреблением алкоголя и его суррогатов, что ведет к развитию токсической полиневропатии [2].

Страдают все возрастные группы, начиная с юношеского возраста и заканчивая группой 70 лет

и старше. Это заболевание выявлено у мужчин во всех возрастных группах.

При сравнении распространенности токсической полиневропатии было отмечено преобладание в популяции мужчин (115 %), по сравнению с женской популяцией (10 %) ($\chi^2 = 23,980$; $p = 0,001$). У женщин распространенность токсической полиневропатии в 11,5 раз меньше, чем у мужчин. Среди женщин до 40 — 49 лет это заболевание не выявлено. Среди женщин токсическая полиневропатия установлена в возрасте 40 — 49 лет и 50 — 59 лет. При этом, если у мужчин максимум распространенности этой нозологии приходился на возраст 30 — 39 лет, то у женщин — на возраст 50 — 59 лет. Наибольшие показатели распространенности у женщин были отмечены в более старших возрастных группах, что связано, вероятно, с меньшим употреблением алкоголя и его суррогатов женщинами, вследствие чего клинические проявления развивались и достигали максимума в более старшем возрасте.

В результате анализа показателей распространенности токсической полиневропатии у представителей различных социально-профессиональных групп была установлена наибольшая распространенность у мужчин в группе «неработающие» с частотой 409 %, которая превышает аналогичный показатель у женщин этой группы в 15 раз ($\chi^2 = 11,722$; $p = 0,001$). В других социально-профессиональных группах у мужчин случаи токсической полиневропатии регистрировались реже, и не было статистически значимой разницы между мужчинами и женщинами.

Компрессионно-ишемическая невропатия в популяции телеутов имела высокое распространение с преимущественно посттравматическим или тоннельным механизмом развития. Общая распространенность компрессионно-ишемической полиневропатии в популяции телеутов составляла 72 %, при этом у мужчин — 28 %, у женщин — 92 % ($\chi^2 = 11,674$; $p = 0,011$).

Максимальная распространенность компрессионно-ишемической полиневропатии у мужчин приходилась на возраст 20 — 29 и 30 — 39 лет, однако статистически значимой гендерной разницы не обнаружено. Так как у мужчин преобладал посттравматический механизм развития невропатии, понятна наибольшая выраженность данной нозологии в молодом возрасте. Максимальная распространенность данной нозологии у женщин приходилась на возраст 50 — 59 лет с частотой 183 %.

В структуре компрессионно-ишемической полиневропатии на первом месте отмечено поражение срединного нерва при синдроме запястного канала, на втором — поражение локтевого нерва при синдроме Гийона. Затем следовало поражение малоберцового и седалищного нервов. Данная патология преобладала у женщин. Так, соотношение мужчин и женщин составляло 15,2 % к 84,4 % соответственно. Общая распространенность компрессионно-ишемической полиневропатии в популяции телеутов составила 72 % с преобладанием в женской популяции — 92 %.

На распространение компрессионно-ишемической полиневропатии оказывал влияние социально-профессиональный статус обследуемых. Распространенность компрессионно-ишемической полиневропатии была максимально представлена в группе «неработающие» с частотой 91 % и 162 % у мужчин и женщин соответственно. Второй по распространенности среди женщин стояла группа «служащие» — 102 %. В убывающем порядке у женщин следовали группы «рабочие других производств» — 70 %, «пенсионеры» — 66 %. Эта нозология не регистрировалась в группах «школьники» и «рабочие угледобывающих производств». У мужчин компрессионно-ишемическая полиневропатия отмечалась только в группах «прочие рабочие» и «неработающие». Нет статистически значимых отличий при анализе распространенности компрессионно-ишемической полиневропатии различных социально-профессиональных групп и гендерных отличий.

Диабетическая и атеросклеротическая полиневропатия имела наибольшее распространение в популяции телеутов в старших возрастных группах преимущественно у женщин. Ниже приводится анализ распространенности диабетической и атеросклеротической полиневропатии, хотя не было выявлено статистически значимых отличий в разных категориях обследуемых лиц. Данная нозология у женщин была отмечена в возрасте 40–49 лет (26 %) и прогрессивно увеличивалась с возрастом до 111 %. В мужчин начало клинических проявлений приходилось на возрастную группу 50–59 с частотой 80 %. В возрастной группе 60–69 лет клинических проявлений диабетической, атеросклеротической полиневропатии в мужчин не выявлено. Максимальный показатель данной нозологии у мужчин был отмечен в группе 70 лет и старше. В общей популяции распространенность диабетической, атеросклеротической полиневропатии у женщин оказалась в 2,26 раза выше, чем у мужчин.

Отмечено различие распределения диабетической и атеросклеротической полиневропатии в социально-профессиональных группах у женщин только в группах «рабочие других производств» — 28 %, «неработающие» — 54 %, «пенсионеры» — 74 %. Наибольшая частота диабетической и атеросклеротической полиневропатии у мужчин была выявлена в группе «рабочие других производств» и составила 43 %. Этот показатель в 1,53 раза выше, чем у женщин этой группы. В группе «неработающие» у мужчин данной патологии не отмечалось, и в группе «пенсионеры» этот показатель у мужчин составил 26 %, что в 2,84 раза ниже, чем у женщин.

ВЫВОДЫ

1. Случаи токсической полиневропатии выявлены во всех социально-профессиональных группах, за исключением группы «школьники», с наибольшим преобладанием в группе «неработающие».

2. Диабетическая и атеросклеротическая полиневропатия у работающего населения преобладала у мужчин, а у неработающего населения — среди женщин. В общей популяции данная патология регистрировалась в 2,3 раза чаще среди женщин, чем у мужчин. Отмечалась тенденция к увеличению данной патологии с возрастом.

3. Для улучшения качества оказания медицинской помощи больным с токсической полиневропатией необходима организация регулярных осмотров коренного населения для успешной профилактики и проведения лечебно-реабилитационных мероприятий в рамках диспансеризации, а также система социальных мероприятий, направленная на трудоустройство неработающего населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голубев В.А., Вейн А.М. Неврологические синдромы: Рук-во для врачей. — М.: Эйдос Медиа, 2002. — 832 с.
2. Дамулин И.В., Шмидт Т.Е. Неврологические расстройства при алкоголизме // Неврологический журнал. — 2004. — № 2. — С. 4–10.
3. Зиновьева О.Е., Горбачева Ф.Е., Касаткина Л.Ф. Проксимальная диабетическая невропатия: особенности патогенеза и клинических проявлений, подходы к лечению // Неврологический журнал. — 2007. — № 1. — С. 16–20.
4. Кипервас И.П., Лукьянов М.В. Периферические тоннельные синдромы. — М.: ММА им. Сеченова, 1991. — 203 с.
5. Киселев Д.С. Особенности головных и вертебральных болей у коренных жителей юга Горного Алтая: Дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2002. — 263 с.
6. Коган О.Г., Шмидт И.Р., Толстокоров А.А. Методологические основы диспансеризации при заболеваниях нервной системы. — Новосибирск: Наука, 1987. — 255 с.
7. Колбаско А.В., Лотош Е.А., Лузина Ф.А. Популяционное медико-генетическое изучение коренного населения Горного Алтая // Социально-экономические аспекты развития Алтайского края и здоровье трудящихся. — Барнаул, 1981. — С. 43–54.
8. Левин О.С. Полиневропатии: клиническое руководство. — М.: МИА, 2006. — 496 с.
9. Ревич Б.А. Загрязнение окружающей среды и здоровье населения: Введение в экологическую эпидемиологию. — М., 2001. — 264 с.
10. Ригнер М.С., Коган О.Г., Шмидт И.Р. Генетико-эпидемиологический подход к индивидуальному прогнозированию возникновения мультифакториального заболевания // Методологические основы диспансеризации при заболеваниях нервной системы. — Новосибирск: Наука, 1987. — С. 108–124.
11. Салтыков Б.Б., Пауков В.С. Диабетическая микроангиопатия. — М.: Медицина, 2002. — 137 с.

12. Хорошуннов В.С. Особенности распространности и клинического полиморфизма вегетативной патологии у коренных жителей юга Горного Алтая: Дис. ... канд. мед. наук. — Новокузнецк, 2002. — 163 с.

13. Щепин О.П., Купеева И.А., Щепин В.О. Современные региональные особенности здоровья населения и здравоохранения России. — М.: Медицина, Шико, 2007. — 360 с.

14. Amato A.A., Barohn R.J. Diabetic lumbosacral polyradiculoneuropathies // Curr. Treat. Options Neurol. 2001. — Vol. 3, N 2. — P. 139 — 146.

15. Hach A.F., Hartung H., Dyck P. Chronic inflammatory demyelination polyneuropathy; 4th ed. / Eds. P. Dyck, P.K. Thomas // Peripheral Neuropathy. — Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. — Vol. 2. — P. 2221 — 2225.

Сведения об авторах

Осипов Алексей Викторович — врач-невролог МЛПУ Городская клиническая больница № 2, соискатель кафедры неврологии, мануальной терапии и рефлексотерапии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России (654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5; тел: 8 (905) 961-76-43; e-mail: osipov-allway@yandex.ru)

Чеченин Андрей Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, мануальной терапии и рефлексотерапии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России

Колбаско Анатолий Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, ректор ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России

Онищенко Александр Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России

В.П. Попов ¹, Т.В. Дружинина ², Я.А. Каменчук ², В.Д. Завадовская ¹, О.Е. Акбашева ¹

ЛЕЧЕНИЕ ПЕРЕЛОМОВ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ НАКОСТНОГО ОСТЕОСИНТЕЗА С БИОАКТИВНЫМ ПОКРЫТИЕМ

¹ ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск)² ФГУП «Экспериментально-производственные мастерские» ФМБА (Москва)

Целью работы было внедрение в практику лечения переломов глинных трубчатых костей имплантатов с биоактивным покрытием и проведение оценки темпов консолидации в сравнении с биоинертными конструкциями с использованием клинических данных, лучевых и биохимических методов исследования. Применение биоактивных кальций-фосфатных покрытий, полученных методом микродугового оксидирования, для остеосинтеза глинных трубчатых костей сопровождается более эффективной консолидацией зоны перелома, по сравнению с титановыми пластинами. Через 4 месяца после операции с использованием биоактивных имплантатов активное формирование и сформированную костную мозоль имели 95,2 % пациентов и лишь у 4,8 % отсутствовали признаки консолидации. В те же сроки при фиксации биоинертными пластинами сращение перелома не наблюдали в 24,0 % случаев. Основной механизм позитивного действия биоактивных имплантатов связан с увеличением депо кальция в крови и снижением маркеров резорбции кости в первые месяцы после их установки.

Ключевые слова: остеосинтез, биоактивные покрытия, инертные пластины, консолидация, маркеры резорбции и ремоделирования кости, ультразвук

TREATMENT OF FRACTURES WITH PLATE OSTEOSYNTHESIS WITH BIOACTIVE COATING

V.P. Popov ¹, T.V. Druzhinina ², Ya.A. Kamenchuk ², V.D. Zavadovskaya ¹, O.E. Akbasheva ¹¹ Siberian State Medical University, Tomsk² Experimental-Industrial Workshops, Moscow

The aim of the work was to introduce implants with bioactive coating in the practice of treatment of long tubular bones and to assess speed of consolidation in comparison with bioinert constructions with use of clinical data, radiation and biochemical methods of examination.

Use of bioactive calcium-phosphate coatings obtained by the method of microarc oxidation for the osteosynthesis of long tubular bones is accompanied by more effective consolidation of fracture area in comparison with titanium plates. In 4 months after the operation with use of bioactive implants 95,2 % of patients had active formation and formed callus and only 4,8 % of patients didn't have signs of consolidation. In the same terms at the fixation by bioinert plates adhesion of fracture didn't happen in 24 % of cases. Main mechanism of positive action of bioactive implants is connected with increase of calcium depot in blood and decrease of markers of bone resorption in the first months after their installation.

Key words: osteosynthesis, bioactive coatings, inert plates, consolidation, markers of bone resorption and remodeling, ultrasound

ВВЕДЕНИЕ

При лечении переломов на костный остеосинтез, в сравнении с другими методами, имеет ряд преимуществ за счет максимально точной репозиции отломков и жесткости фиксации. Однако количество осложнений и неудовлетворительных результатов остается высоким и достигает 37 % случаев [6]. Это происходит потому, что возможности биомеханического подхода для решения проблемы консолидации переломов практически исчерпаны. Среди средств, способных активно влиять на интенсивность остеогенеза, наибольшего внимания заслуживают конструкции с кальций-фосфатными (КФ) покрытиями, благодаря своим высоким биосовместимым характеристикам с костной тканью, а также способности к остеointegrации [2, 10, 12]. Наряду с прочной фиксацией имплантата с костью минимизируются отрицательные реакции организма на чужеродное тело. Поскольку взаимодействие покрытия с организмом зависит от его химического состава, размера и морфологии

кристаллов, в последние годы были предложены различные методы нанесения КФ-слоя (электрохимическое осаждение, магнетронное и плазменное напыления и др.), позволяющие повысить их биоактивность и остеогенность [3]. Пористая КФ поверхность, сочетающая высокую биологическую совместимость и адгезивную прочность, может быть получена при микродуговом оксидировании. Структура таких покрытий формируется слоями и состоит из плотного оксидного подслоя и верхнего основного слоя с пористой поверхностью, основными компонентами которого являются сферолиты [3].

Между тем, несмотря на определенный прогресс, достигнутый в оптимизации сроков лечения поврежденных трубчатых костей, многие вопросы консолидации переломов еще остаются открытыми. В отечественной травматологии и ортопедии не достаточно освещены результаты остеосинтеза при использовании биоактивных и биоинертных пластин. В частности, не изучена динамика кон-

солидации в зависимости от типа покрытия, вида перелома и метода фиксации отломков.

Целью настоящей работы явилось внедрение в практику лечения переломов длинных трубчатых костей имплантатов с биоактивным покрытием и проведение оценки темпов консолидации в сравнении с биоинертными конструкциями с использованием клинических данных, лучевых и биохимических методов исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для накостного остеосинтеза были использованы титановые имплантаты: с напылением оксидом титана (инертные пластины) или кальций-фосфатным покрытием (биоактивные пластины). Покрытия получали методом микродугового оксидирования (производство ООО «Биотехника» (Томск) и ФГУП «ЭПМ» ФМБА (Москва)). Микро- и макрорельеф поверхности изучали посредством растрового электронного микроскопа Philips SEM 515. Биоактивное покрытие на титановых имплантатах формируется из КФ глобул диаметром от 80 нм до 150 мкм и состоит из сферолитоподобных кристаллов, образующих макрорельеф поверхности с размером пор в диапазоне от 5 до 100 мкм (рис. 1). Изолированные поры локализуются в сферолитах, сквозные поры располагаются на границах сферолитов.

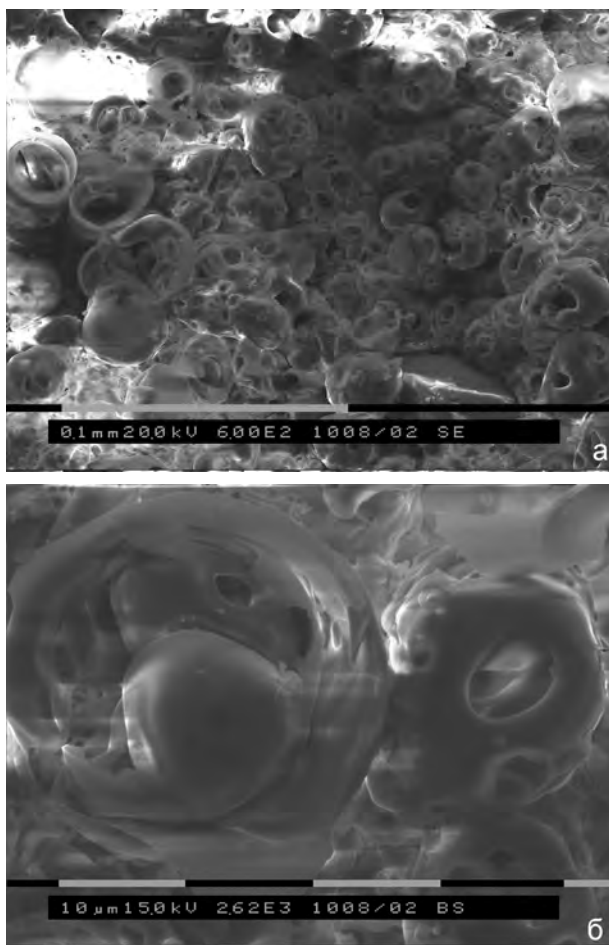


Рис. 1. Микрофотографии КФ-покрытий, полученные методом электронной микроскопии при разном увеличении: а – ув. $\times 600$; б – ув. $\times 2620$.

Полученное биоактивное КФ-покрытие обладает развитой удельной поверхностью и представляет собой смесь кристаллической и аморфной фаз, близких к составу человеческой кости, что может существенно улучшить биологические свойства имплантатов.

Критериями включения пациентов в исследование являлись закрытый перелом длинной трубчатой кости только на одной из нижних конечностей, необходимость применения для остеосинтеза пластин, информированное согласие больного. Критериями исключения стали: политравма, использование аппарата внешней фиксации, остеопоротические переломы, наличие сопутствующих заболеваний, влияющих на костный метаболизм (эндокринные, ревматические, онкологические, гематологические и другие).

В исследование включено 92 пострадавших (60 мужчин и 32 женщины) в возрасте $39,3 \pm 12,4$ лет. Из них с переломом костей голени – 55 (59,8 %), бедра – 37 (40,2 %). Наиболее частыми были повреждения типа С (43,4 %) и В (35,9 %), полученные в результате автодорожных травм и падений с высоты. Одной группе, состоящей из 42 (45,4 %) больных, операция выполнена с применением имплантатов с биоактивным КФ-покрытием (БАП), другой группе (50 (54,3 %) пациентов) – с применением биоинертных пластин, покрытых оксидом титана (БИП). Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу и локализации переломов. Распределение больных по группам носило случайный характер.

Консолидацию определяли на основании клинических данных, рентгенографии и ультразвукового (УЗ) исследования области перелома (датчик 7,5 МГц, Sonoline-SL450, Siemens) в сроки 2, 4, 6 и 12 месяцев после операции. Результаты лечения оценивали как хорошие, удовлетворительные или плохие, используя критерии С.А. Muller et al. (1999).

Уровни остеокальцина (ОК), CrossLaps (CL), кортизола, соматотропного гормона (СТГ) определяли на автоматическом анализаторе «ElecSys1010» («Roche Diagnostics», Германия). Активность щелочной фосфатазы (ЩФ), ее костного изофермента, содержание кальция и фосфора измеряли на биохимическом анализаторе Hitachi. В качестве контроля использовали показатели 26 здоровых доноров в возрасте $38,5 \pm 5$ лет.

Результаты исследований были обработаны в пакете программы STATISTICA 6.0 с использованием критериев Хи-квадрат и Фишера с условиями их применения. Для сравнения количественных показателей в группах применяли критерии Манна – Уитни. Уровень значимости принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Внедрение имплантатов с КФ покрытием для накостного остеосинтеза дало результаты, представленные в таблице 1.

При остеосинтезе с БИП хороший результат отмечен у 62,0 % прооперированных больных, удовлетворительный – в 34 %, и 4 % случаев он расценен как плохой. У 2 больных образовался ложный сустав,

Таблица 1

Клиническая оценка оперативного лечения переломов голени и бедра

Критерии	Хорошо		Удовлетворительно		Плохо	
	БИП	БАП	БИП	БАП	БИП	БАП
Несращение	–	–	–	–	2 (4,0 %)	–
Нейроваскулярные нарушения	29 (58,0 %)	33 (78,6 %)	18 (36,0 %)	9 (21,4 %)	3 (6,0 %)	–
Варус / вальгус	47 (94,0 %)	40 (95,2 %)	3 (6,0 %)	2 (4,8 %)	–	–
Антекурвация / рекурвация	47 (94,0 %)	40 (95,2 %)	3 (6,0 %)	2 (4,8 %)	–	–
Ротация	48 (96,0 %)	41 (97,6 %)	2 (4,0 %)	1 (2,4 %)	–	–
Укорочение	47 (94,0 %)	40 (95,2 %)	2 (4,0 %)	2 (4,8 %)	1 (2,0 %)	–
Движения в коленном суставе	26 (52,0 %)	29 (69,0 %)	16 (32,0 %)	13 (31,0 %)	8 (16,0 %)	–
Движения в голеностопном суставе	26 (52,0 %)	31 (73,8 %)	18 (36,0 %)	11 (26,2 %)	6 (12,0 %)	–
Боль	30 (60,0 %)	31 (73,8 %)	18 (36,0 %)	11 (26,2 %)	2 (4,0 %)	–
Ходьба	26 (52,0 %)	31 (73,8 %)	18 (36,0 %)	11 (26,2 %)	2 (4,0 %)	–

Таблица 2

Динамика консолидации переломов по данным рентгенологического и ультразвукового исследования

Сроки исследования	Состояние консолидации	Исследуемые группы		Уровень значимости (p)
		БИП (n = 50)	БАП (n = 42)	
2 мес.	Отсутствие консолидации	40 (80,0 %)	16 (38,1 %)	0,058
	Процесс консолидации	10 (20,0 %)	26 (61,9 %)	0,012
4 мес.	Отсутствие консолидации	12 (24,0 %)	2 (4,8 %)	0,053
	Процесс консолидации	23 (46,0 %)	11 (26,2 %)	0,254
	Сформированная костная мозоль	15 (30,0 %)	29 (69,0 %)	0,042
6 мес.	Отсутствие консолидации	4 (8 %)	0	0,095
	Процесс консолидации	26 (52,0 %)	7 (16,7 %)	0,023
	Сформированная костная мозоль	20 (40,0 %)	35 (83,3 %)	0,052
12 мес.	Признаки ложного сустава	2 (4,0 %)	0	0,303
	Процесс консолидации	–	–	–
	Сформированная костная мозоль	48 (96,0 %)	42 (100 %)	0,990

что потребовало дополнительных оперативных вмешательств. Консолидация перелома сопровождалась исчезновением болевого синдрома у 60 % пациентов. В остальных случаях оставались умеренные и постоянные боли при пальпации и осевой нагрузке, у 2 пострадавших с ложным суставом они были постоянными. Умеренные и выраженные нейроваскулярные изменения присутствовали в 42 % наблюдений. Полностью восстановить походку не смогли 40 % больных. Увеличение подвижности в суставах происходило медленнее. Так, в коленном суставе при сращении перелома только у 52 % больных синтезированных БИП амплитуда была более 100°.

В группе больных, оперативное лечение которых проводили с использованием БАП, сращение перелома, подтвержденное клиническими, рентгенологическими и ультразвуковыми данными, получили у всех пациентов. У 69,0 % результат расценен как хороший. В области перелома отсутствовали боли, полностью восстановлен объем движений в коленном суставе и нормализовалась походка, исчезли отеки. Итоги лечения были удовлетвори-

тельными у 31,0 %. Помимо невыраженных нейроваскулярных нарушений, сохранялись умеренные боли и незначительная хромота. Уменьшение болей в поврежденной конечности в период 2 – 4 месяцев позволило раньше приступить к активной реабилитации в этой группе. При оперативном лечении были полностью устранены все смещения у большинства пострадавших. Отклонения оси конечности не более чем на 10° наблюдали в 7 случаях. Инфекционных осложнений не отмечено.

Данные УЗ-исследования соответствовали результатам рентгенографии, а в период от 2 до 4 месяцев позволяли получить дополнительную информацию о процессе формирования костной мозоли. Через 2 месяца после фиксации перелома БАП, признаки активного формирования костной мозоли выявлены у большинства больных (табл. 2). После остеосинтеза, который был проведен с использованием БИП, признаки консолидации отсутствовали у 80 %, и только у 20 % зафиксирована активная фаза консолидации. Через 4 месяца после операции с использованием БАП активное фор-

мирование и сформированную костную мозоль имели 95,2 %, и лишь у 4,8 % отсутствовали признаки консолидации. В те же сроки при фиксации БИП сращение перелома не наблюдали в 24 % случаев. При обследовании пациентов с БАП через 6 месяцев после операции во всех случаях была картина сформированной или формирующейся костной мозоли. Прооперированные больные с использованием БИП признаков консолидации не имели 4 человека (8 %).

Диагностическая ценность УЗИ контроля заключалась в ранней, до этапов оссификации, регистрации процесса консолидации. Ультразвуковая картина характеризовалась уменьшением диастаза отломков и глубины щели перелома с увеличением количества тонких линейных эхопозитивных включений, продольно ориентированных по оси конечности. Отсутствие УЗ-признаков ложного сустава у исследуемых пациентов также свидетельствовало в пользу более эффективного действия на репаративный процесс конструкций с биоактивным видом покрытий.

Для выяснения взаимосвязи клинических и рентгенологических изменений с процессами, происходящими непосредственно в зоне повреждения, были оценены биохимические маркеры резорбции и синтеза кости (табл. 3). В группе больных, которым впоследствии был выполнен остеосинтез с использованием биоактивного покрытия, выявлено увеличение в 2,6 раз содержания СЛ — пептидов, образующихся при резорбции коллагена I типа, снижение на 16 % активности ЩФ — маркерного фермента остеобластов, уменьшение концентрации кальция в крови ($p < 0,05$) и незначительное (на 10 %) возрастание содержания ОК — показателя активации остеосинтетических процессов [1, 9]. Перелом длинных трубчатых костей и ранний послеоперационный период сопряжены с выраженным посттравматическим стрессом, сопровождающимся увеличением содержания кортизола в 1,8 раз и снижением на 64 % концентрации соматотропного гормона, что в целом оценивается как активация процессов катаболизма и снижение анаболических реакций организма в условиях развития травматической болезни [4]. Аналогичные изменения выявлены у пациентов, которым были

имплантированы биоинертные пластины: содержание СЛ возрастало в 3 раза, активность ЩФ снижалась на 25 %, СТГ — на 72 %, увеличение ОК и кортизола составило, соответственно, 14 % и 80 % относительно контроля.

Изменения биохимических показателей в ранние сроки после травмы подтверждают активацию резорбции кости и торможение процессов костеобразования, что проявляется изменением концентрации остеотропных гормонов. Доказано, что кортизол играет ключевую роль в реакциях организма на стрессовую ситуацию, в том числе и на травму кости. Он обладает мощным противовоспалительным действием, подавляет миграцию фагоцитов, секрецию цитокинов и лимфокинов, оказывает, в целом, адаптивное действие. Однако к эффектам кортизола относится и способность подавлять синтез коллагеновой матрицы кости, поэтому длительное увеличение концентрации кортизола может приводить к развитию остеопороза [8]. Соматотропный гормон гипофиза, напротив, активирует синтез белка, стимулирует линейный рост, увеличивает всасывание кальция в кишечнике, оказывает положительное влияние на азотистый и фосфорный баланс. Снижение концентрации гормона, очевидно, отражает низкий уровень синтетических процессов и преобладание катаболических реакций организма в ответ на травму [1, 7].

Через 2 месяца после операции с использованием БАП наблюдалось снижение концентрации СЛ на $0,027 \pm 0,017$ усл. ед./мес. ($p = 0,049$) и увеличение содержания кальция в сыворотке крови на $0,017 \pm 0,007$ усл. ед./мес. ($p = 0,011$). Репаративная регенерация костной ткани в динамике биоактивного наложения остеосинтеза, в сравнении с биоинертным, сопровождается более выраженным усилением анаболических процессов (повышение содержания СТГ, падение концентрации кортизола), повышением в периферической крови пациентов маркеров костеобразования — ОК и кальция. Остеокальцин — основной неколлагеновый белок кости, синтезируется остеобластами, участвует в связывании кальция и гидроксиапатитов и отражает метаболическую активность остеобластов. Его используют как показатель костеобразования

Таблица 3

Биохимические показатели сыворотки крови больных после операции с использованием биоактивного (БАП) и биоинертного (БИП) покрытия (Ме; Q1-Q3)

Показатели	Контроль (n = 26)	БАП (n = 42)	p	БИП (n = 50)	p
Cross Laps	0,29 (0,23÷0,59)	0,76 (0,50÷2,30)	0,000000	0,88 (0,59÷1,61)	0,000000
ЩФ	214,5 (191,0÷239,0)	182,0 (157,0÷246,0)	0,000008	163,0 (145,0÷213,0)	0,000000
Кальций	2,29 (2,23÷2,40)	2,16 (1,98÷2,43)	0,000028	2,20 (2,08÷2,44)	0,003306
Остеокальцин	22,49 (20,18÷27,34)	24,93 (20,09÷32,35)	0,025416	25,69 (23,24÷30,22)	0,000050
Кортизол	13,63 (11,69÷21,12)	23,98 (19,21÷31,98)	0,000000	24,84 (19,96÷32,96)	0,000000
СТГ	1,62 (1,01÷3,05)	0,58 (0,28÷3,83)	0,000001	0,44 (0,21÷3,12)	0,000000

Примечание: p — уровень значимости по сравнению с контролем, использован критерий Манна — Уитни.

и прогностический индикатор при мониторинге заболеваний кости [9].

Следует отметить, что среди пациентов, которым был проведен остеосинтез с использованием БИП, не было ни одного больного со снижением содержания СL, а увеличение концентрации кальция в крови обнаружено лишь у 15 % оперированных лиц.

Основной механизм позитивного действия имплантатов с нанесенным КФ слоем связан с увеличением депо кальция в организме и проявляется в первые месяцы после их установки. При этом результаты биохимического исследования полностью согласуются с данными лучевых методов исследования (рентгенографии и УЗИ), подтверждающими активное формирование костной мозоли при биоактивном остеосинтезе.

КФ-покрытие, применяемое в ортопедии, представляет собой хорошо развитую многоуровневую поверхность, позволяет воздействовать на процессы костеобразования, нормализовать минеральный обмен и состояние окружающих тканей. Системное регулирующее влияние на сращение переломов трубчатых костей биоактивными пластинами подтверждается клинической картиной, данными биохимического исследования, ультразвуковым мониторингом зоны перелома и показывает новые возможности для оптимизации регенерации костной ткани. Сопряжение концентраций маркеров костного ремоделирования и данных УЗИ свидетельствует в пользу остеосинтеза с применением имплантатов с КФ-покрытиями, стимулирующих репаративный процесс и тормозящих резорбцию кости.

ВЫВОДЫ

1. Улучшение клинической картины травматологической болезни более выражено при биоактивном варианте оперативного лечения: сращение перелома достигнуто во всех случаях, полностью восстановился объем движений в суставах и походка, а уменьшение болевого синдрома у всех больных в период от 2 до 4 месяцев позволило раньше приступить к активной реабилитации. У 69 % пациентов достигнут хороший результат. Удовлетворительную оценку лечения получили 31 %.

2. При использовании биоинертных покрытий только 60 % больных через 4 месяца после операции указали на полное отсутствие болей в сломанном сегменте, у 48 % имелись нарушения функций в смежных суставах и невозстановленная походка. Неудовлетворительный результат лечения с формированием ложного сустава отмечен у 4,0 % больных.

3. Процесс консолидации перелома, согласно лучевым методам исследования, протекал более активно при использовании КФ-покрытия, по сравнению с пластинами, покрытыми оксидом титана. При БАП через 2 месяца после операции сращения перелома наблюдали у 61 % больных, через 5 месяцев сформированную костную мозоль имели 83 %. При БИП аналогичные показатели зафиксированы у 40 % пациентов.

4. Биохимические изменения проявлялись в увеличении содержания кальция в крови и снижением маркера резорбции кости CrossLaps у больных при использовании биоактивного остеосинтеза. Полученные данные свидетельствуют о более эффективном применении биоактивных кальций-фосфатных конструкций, по сравнению с биоинертными, покрытыми оксидом титана.

ЛИТЕРАТУРА

1. Инвитро диагностика. Лабораторная диагностика / под ред. Е.А. Кондрашовой, А.Ю. Островского, В.В. Юрасова. — М.: Медиздат, 2009. — 560 с.
2. Карлов А.В., Хлусов И.А., Поженко Н.С., Чайкина М.В. Регуляция поведения клеток фосфатами кальция *in vitro* синтезированными механохимическим методом // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 2004. — Т. 138 (9). — С. 356—360.
3. Легостаева Е.В., Шаркеев Ю.П., Хлусов И.А., Кукаренко В.А. и др. Физико-химические и биологические свойства микродуговых кальцийфосфатных биопокровов // Новые технологии создания и применения биокерамики в восстановительной медицине: Матер. Междунар. науч.-практ. конф. — Томск. 2010. — С. 79—88.
4. Свешников А.А. Современная диагностическая техника в ортопедо-травматологической клинике (обзор литературы) // Гений ортопедии. — 1997. — № 3. — С. 54—60.
5. Шахов В.П., Карлов А.В., Шахова С.С. Оценка биосовместимости кальций-фосфатных материалов методом розеткообразования с мононуклеарами периферической крови человека // Иммунология. — 2003. — Т. 24 (6). — С. 345—346.
6. Швед С.И., Сысенко Ю.М., Новичков С.И., Мальцева Л.В. Роль чрескостного остеосинтеза по Илизарову в системе реабилитации травматологических больных с множественными переломами костей // Гений ортопедии. — 2000. — № 2. — С. 5—9.
7. Хвостова С.А., Свешников К.А. Роль гормонов эндокринных желез в репаративном костеобразовании // Современные проблемы науки и образования. — 2008. — № 2. — С. 52—56.
8. Kim D., Yamagishi N., Devkota B., Furuhashi K. Effects of cortisol secreted via a 12-h infusion of adrenocorticotrophic hormone on mineral homeostasis and bone metabolism in ovariectomized cows // Domest. Anim. Endocrinol. — 2012. — Vol. 43 (3). — P. 264—269.
9. Lumachi F., Orlando R., Fallo S.F., Basso M.M. Relationship between bone formation markers bone alkaline phosphatase, osteocalcin and amino-terminal propeptide of type I collagen and bone mineral density in elderly men. Preliminary results // In vivo. — 2012. — Vol. 26. — P. 1041—1044.
10. Moroni A., Faldini C., Marchetti S., Manca M. et al. Improvement of the bone pin interface strength in osteoporotic bone using hydroxyapatite-coated tapered external fixator pin. A prospective randomized clinical study in wrist fractures // J. Bone Surg. Am. — 2001. — Vol. 83-A (5). — P. 717—721.

11. Muller C.A., Strohm P., Morakis Ph., Pfister U. Intramedullary nailing of the tibia: Current status of primary unreamed nailing. Part 1: Results for closed fractures // Injury. — 1999. — Vol. 30, N 3. — P. 39—43.

12. Sackett D.L., Straus S.E., Richardson W.S., Rosenberg W. et al. Evidence-based medicine: How to practice and teach EBM? / 2nd ed. — London: Churchill Livingstone, 2000. — P. 37—38.

Сведения об авторах

Попов Владимир Петрович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (634050, г. Томск, Московский тракт, 2; тел.: 8 (903) 915-57-63; e-mail: ortopvp@mail.ru)

Дружинина Татьяна Валентиновна — кандидат медицинских наук, начальник отдела биомедицинских технологий Санкт-Петербургского филиала ФГУП «Экспериментально-производственные мастерские» ФМБА (197183, г. Санкт-Петербург, ул. Саблинская, 37; тел.: 8 (905) 260-69-78; e-mail: drujininat@mail.ru)

Каменчук Яна Александровна — кандидат химических наук, начальник отдела композитных материалов Санкт-Петербургского филиала ФГУП «Экспериментально-производственные мастерские» ФМБА (197183, г. Санкт-Петербург, ул. Саблинская, 37; тел.: 8 (965) 758-21-03; e-mail: yana100@inbox.ru)

Завадовская Вера Дмитриевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (634050, г. Томск, Московский тракт, 2; тел.: 8 (3822) 53-20-31; e-mail: radiology@ssmu.ru)

Акбашева Ольга Евгеньевна — доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (634050, г. Томск, Московский тракт, 2; тел.: 8 (903) 954-46-34; e-mail: akbashoe@yandex.ru)

Е.В. Пруткина, А.В. Сепп, Н.Н. Цыбиков

**РОЛЬ HSP-70 В ПАТОГЕНЕЗЕ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА
НА ФОНЕ ГРИППОЗНОЙ ПНЕВМОНИИ****ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (Чита)**

Исследовали парафиновые срезы легких 35 умерших от гриппа А/Н1N1 во время эпидемии 2009–2010 годов в Забайкальском крае. При аутопсии в 10 случаях диагностирована экссудативная, в 16 – пролиферативная и в 9 – фибротическая стадия острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Методом иммуногистохимии в срезах определяли экспрессию белка теплового шока 70 (HSP-70) клетками легких. Обнаружили, что HSP-70 экспрессируют нейтрофилы, макрофаги, эндотелиоциты, фибробласты, альвеолоциты 1-го и 2-го типов. Выявлено, что вне зависимости от стадии ОРДС наибольшая экспрессия HSP-70 осуществляется нейтрофилами, самая низкая – эндотелием, альвеолоцитами 2-го типа и фибробластами. Экспрессия HSP-70 в нейтрофилах, макрофагах, фибробластах и альвеолоцитах 1-го типа во все фазы ОРДС была одинаковой. В альвеолоцитах 2-го типа в экссудативную и пролиферативную фазы она была ниже, чем при развитии фиброза. Сделан вывод, что одним из механизмов развития ОПЛ/ОРДС при гриппозной пневмонии является сравнительно невысокий синтез HSP-70 эндотелиоцитами легочных капилляров и альвеолоцитами 2-го типа.

Ключевые слова: пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, грипп А/Н1N1, HSP-70

**THE ROLE OF HSP-70 IN THE PATHOGENESIS OF RESPIRATORY DISTRESS
SYNDROME INDUCED BY INFLUENZA PNEUMONIA**

E.V. Prutkina, A.V. Sepp, N.N. Tsybikov

Chita State Medical Academy, Chita

Lung paraffin sections of 35 died during the epidemic of influenza A/H1N1 of 2009–2010 in Zabaikalskiy krai were investigated. Exudative stage was diagnosed in 10 cases, proliferative stage – in 16 cases and fibrotic stage of acute respiratory distress syndrome (ARDS) was diagnosed in 9 cases at the autopsy. Expression of heat shock protein 70 (HSP-70) by cells of the lungs was determined in sections by immunohistochemistry. We revealed that HSP-70 is expressed by neutrophils, macrophages, fibroblasts and alveolocytes type 1 and 2. It was found that regardless of the stage of ARDS the highest expression of HSP-70 was realized by neutrophils, the lowest – by the endothelium, alveolocytes type 2 and fibroblasts. HSP-70 expression in neutrophils, macrophages, fibroblasts and alveolocytes type 1 was the same in all stages of ARDS. In alveolocytes type 2 in exudative and proliferative phases it was lower than at the development of fibrosis. We concluded that one of the mechanisms of developments of acute lungs injury/acute respiratory distress syndrome at influenza pneumonia is comparatively low synthesis of HSP-70 by endotheliocytes of lung capillary and alveolocytes type 2.

Key words: pneumonia, acute respiratory distress syndrome, influenza A/H1N1, HSP-70

Непосредственной причиной большинства летальных исходов во время прошедшей эпидемии гриппа А/Н1N1 был острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [6, 11]. В настоящее время ОРДС остается значимой проблемой реаниматологии: является наиболее частым осложнением жизнеугрожающих состояний, летальность при нем составляет 80 % и более. В последние годы выделяют раннюю, потенциально обратимую стадию синдрома – острое повреждение легких (ОПЛ). Механизмы перехода ОПЛ в последующие фазы процесса исследованы недостаточно, что делает фундаментальные изыскания в этом направлении особенно актуальными [4].

Основным звеном патогенеза ОПЛ/ОРДС является аккумуляция нейтрофилов в капиллярах и ткани легких, ведущая к повреждению альвеоло-капиллярной мембраны с развитием некардиогенного отека. При этом не ясно, почему, несмотря на непереносимое образование нейтрофильных агрегатов в легочных капиллярах при шоках, сепсисе и других состояниях, ОПЛ/ОРДС развивается далеко не во всех случаях [4].

Универсальным ответом живой клетки на воздействие повреждающих факторов, в том числе при воспалении, является синтез белков теплового шока (HSP) [1, 2]. Принцип «повышение уровня HSP-70 – увеличение устойчивости клетки» работает практически без исключений [1, 3, 5]. В связи с этим возникла гипотеза: «локальное нарушение синтеза шаперонов в клетках легких является одним из пусковых механизмов развития ОПЛ/ОРДС».

Целью нашей работы явилось определение экспрессии HSP-70 различными клетками в легких в зависимости от фазы развития ОРДС на фоне гриппозной пневмонии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании были использованы парафиновые блоки секционного материала 35 погибших больных во время эпидемии гриппа А/Н1N1 2009–2010 гг. в Забайкальском крае. Среди них было 16 мужчин и 19 женщин в возрасте от 18 до 45 лет. У всех больных диагноз гриппа А/Н1N1 был дополнительно подтвержден посмертно

путем обнаружения в секционных образцах тканей генома вируса методом ПЦР. Анализируются протоколы патологоанатомических исследований и диагнозы аутопсий. Вирусная пневмония была выявлена у 26 человек (74 %), вирусно-бактериальная – у 9 (26 %), во всех случаях были обнаружены патоморфологические маркеры ОРДС. Наиболее частой причиной ко-инфекции являлся *Staphylococcus aureus* [6]. Погибшие были разделены на 3 группы: первая ($n = 10$) – имеющие морфологические маркеры экссудативной (острой) стадии ОРДС; вторая ($n = 16$) – критерии пролиферативной (подострой) фазы; в паренхиме легких больных третьей группы ($n = 9$) были выявлены начальные признаки фибротической стадии [4, 6].

Иммуногистохимическое исследование выполняли на парафиновых срезах легочной паренхимы биотин-стрептавидиновым иммунопероксидазным методом. Срезы толщиной 3–4 мкм депарафинизировали и регидратировали по стандартной схеме. В качестве первичных использовали козы анти тела к HSP-70 человека, клон K20 («Santa Cruz biotechnology», США). В качестве вторичных применяли биотинилированные анти-козы анти тела в составе рекомендованной производителем системы визуализации ABS Staining System («Santa Cruz biotechnology», США), использующей в качестве хромогена 3,3-диаминобензида тетрахлорид. Величину экспрессии HSP-70 в срезе определяли для всех продуцирующих клеток отдельно: при 400-кратном увеличении производился подсчет не менее 100 целевых клеточных элементов в 10 случайно выбранных полях зрения. В каждом поле количественную оценку экспрессии антигена проводили в баллах по следующей шкале: отрицательный уровень – если позитивных клеток было менее 10 % в поле зрения; 1 балл – при наличии 10–25 % клеток; 2 балла – 25–50 % клеток; 3 балла – 50–75 % клеток; 4 балла – в случае окрашивания более 75 % клеток [8].

Статистический анализ результатов проводили с использованием пакета программ BIOSTAT версии 3.03. При сравнении групп использовали критерий χ^2 , различия считали значимыми при $p \leq 0,05$. Результаты представлены в виде процента полей зрения с соответствующим уровнем экспрессии антигена по отношению к исследованному числу полей в срезе. Количественные данные указаны в виде медианы (Me) и интерквартильного (25-й и 75-й перцентили) интервала.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

В 1-й группе погибших в случае наступления летального исхода на 1–3-е сутки от начала заболевания (5 наблюдений) в паренхиме легких реализовался комплекс морфологических изменений в виде неравномерно выраженного острого диффузного десквамативно-макрофагального альвеолита. Максимальным был интерстициальный компонент отека легочной паренхимы, также отмечался диффузный, но неравномерный альвеолярный отек. В просвете альвеол отечная жидкость была со значительным количеством белка, наблюдались нейтрофилы, мононуклеарные фагоциты, десквамированные альвеолоциты и эритроциты. В мелких бронхах и бронхиолах помимо комплекса воспалительных изменений отмечалась трансформация мерцательного эпителия (клетки принимали «оплывшую» форму), на поверхности слизистых наблюдались наложения фибриновых пленок и слизи с эритроцитарно-лейкоцитарной примесью. В сосудах микроциркуляторного русла встречались все морфологические варианты тромбов, но значительно чаще – агрегация и сладжирование форменных элементов крови. У умерших на 5–7-е сутки от начала заболевания (5 случаев) дополнительно фиксировались «гиалиновые мембраны», отмечалось присоединение вторичной инфекции с развитием гнойно-геморрагической пневмонии, нередко формировались фокусы микроабсцедирования.

Таблица 1
Уровень экспрессии HSP-70 в экссудативную фазу ОРДС ($n = 10$; 100 полей зрения)

Клетки	0 баллов (% полей зрения)	1–2 балла (% полей зрения)	3–4 балла (% полей зрения)	Значение различий между группами
Нейтрофилы	0	68	32	–
Макрофаги	42	58	0	$p = 0,000^*$
Эндотелий	87	13	0	$p = 0,000^*$ $p_1 = 0,000^*$
Фибробласты	81	19	0	$p = 0,000^*$ $p_1 = 0,004^*$ $p_2 = 0,73$
Альвеолоциты 1-го типа	10	90	0	$p = 0,24$ $p_1 = 0,009^*$ $p_2 = 0,000^*$ $p_3 = 0,000^*$
Альвеолоциты 2-го типа	64,4	35,5	0	$p = 0,000^*$ $p_1 = 0,13$ $p_2 = 0,07$ $p_3 = 0,25$ $p_4 = 0,000^*$

Примечание: p – значение различий в сравнении с нейтрофилами; p_1 – значение различий в сравнении с макрофагами; p_2 – значение различий в сравнении с эндотелием; p_3 – значение различий в сравнении с фибробластами; p_4 – значение различий в сравнении с альвеолоцитами 1-го типа; * – значимые различия.

В эту фазу HSP-70 продуцировали нейтрофилы, интерстициальные и внутриальвеолярные макрофаги, эндотелиоциты, фибробласты, альвеолоциты 1-го и 2-го типов.

Наибольшая экспрессия белка отмечалась в нейтрофилах, самая низкая — в эндотелии, фибробластах и альвеолоцитах 2-го типа (табл. 1).

У пациентов 2-й группы летальный исход наступал преимущественно на 9–11-е сутки от момента заболевания. В легких этой группы умерших, помимо отека, отмечались: инфильтрация паренхимы нейтрофилами и макрофагами, признаки повреждения аэрогематического барьера, одномоментные организация и лизис «гиалиновых» мембран. Наряду с этим регистрировалась пролиферация сохранившихся альвеолоцитов 2-го типа с их гиперплазией. По мере разрешения от отека и развития репаративных процессов появлялись признаки дифференцировки больших альвеолоцитов в клетки 1-го типа. В зонах перехода терминальных бронхиол в альвеолы регистрировалась доброкачественная плоскокле-

точная метаплазия сохранившегося реснитчатого эпителия.

В эту стадию наибольшая экспрессия HSP-70 зафиксирована нейтрофилами, минимальная — эндотелием, фибробластами и альвеолоцитами 2-го типа (табл. 2).

Пациенты 3-й группы погибли в среднем на 14–16-е сутки от начала заболевания. Микроскопически в паренхиме легких у них доминировали процессы фиброобразования с деформацией и нарушением архитектоники значительной части ацинусов, множественными зонами хронической эмфиземы, модификацией микроциркуляторного русла. В интерстиции формировались зоны скопления фибро- и миофибробластов, воспалительный инфильтрат сокращался и приобретал лимфоцитарно-макрофагальный характер. Сосуды характеризовались эффектом перекалибровки за счет утолщения миоинтимальных слоев, приобретали извитую форму. На этом фоне наибольшая экспрессия HSP-70 отмечалась по-прежнему в нейтрофилах (90 % суммарно), а в эндотелиоцитах и фибробластах она была наименьшей (табл. 3).

Таблица 2
Уровень экспрессии HSP-70 в пролиферативную фазу ОРДС (n = 16; 160 полей зрения)

Клетки	0 баллов (% полей зрения)	1–2 балла (% полей зрения)	3–4 балла (% полей зрения)	Значение различий между группами
Нейтрофилы	0	77	23	–
Макрофаги	48	50	2	$p = 0,000^*$
Эндотелий	77	23	0	$p = 0,000^*$ $p_1 = 0,003^*$
Фибробласты	73	27	0	$p = 0,000^*$ $p_1 = 0,009^*$ $p_2 = 0,83$
Альвеолоциты 1-го типа	17	80	3	$p = 0,002^*$ $p_1 = 0,000^*$ $p_2 = 0,000^*$ $p_3 = 0,000^*$
Альвеолоциты 2-го типа	58	42	0	$p = 0,000^*$ $p_1 = 0,36$ $p_2 = 0,05^*$ $p_3 = 0,12$ $p_4 = 0,000^*$

Примечание: те же, что в таблице 1.

Таблица 3
Уровень экспрессии HSP-70 в фибротической фазу ОРДС (n = 9; 90 полей зрения)

Клетки	0 баллов (% полей зрения)	1–2 балла (% полей зрения)	3–4 балла (% полей зрения)	Значение различий между группами
Нейтрофилы	10	73	17	–
Макрофаги	40	60	0	$p = 0,017^*$
Эндотелий	73	27	0	$p = 0,000^*$ $p_1 = 0,019^*$
Фибробласты	60	40	0	$p = 0,000^*$ $p_1 = 0,19$ $p_2 = 0,41$
Альвеолоциты 1-го типа	23	77	0	$p = 0,29$ $p_1 = 0,27$ $p_2 = 0,000^*$ $p_3 = 0,009^*$
Альвеолоциты 2-го типа	33,5	66,5	0	$p = 0,05^*$ $p_1 = 0,79$ $p_2 = 0,004^*$ $p_3 = 0,07$ $p_4 = 0,57$

Примечание: те же, что в таблице 1.

При сравнении уровня экспрессии HSP-70 каждым видом клеток между стадиями процесса получены следующие результаты. Нейтрофилы одинаково активно экспрессировали белок во все фазы ОПЛ/ОРДС ($p = 0,42$). Отсутствие динамики в синтезе HSP-70 также отмечалось в макрофагах ($p = 0,71$), эндотелии ($p = 0,37$), фибробластах ($p = 0,19$) и альвеолоцитах 1-го типа ($p = 0,36$). Исключение составили альвеолоциты 2-го типа: в экссудативную стадию процесса (собственно ОПЛ) и фазу пролиферации синтез белка в них был одинаковым ($p = 0,73$), а в фибротическую он увеличивался и становился выше не только второй стадии ($p = 0,044$), но фазы ОПЛ ($p = 0,029$).

Как и ожидалось, при развитии ОРДС вне зависимости от стадии процесса HSP-70 активно синтезировался всеми клетками легких. Известно, что одним из важнейших эффектов внутриклеточного HSP-70 является защита ингибитора фактора транскрипции IκB от протеаз. Дополнительное введение шаперона снижает экспрессию транскрипционного фактора NF-κB, что ведет к угнетению синтеза провоспалительных цитокинов и препятствует избыточной аккумуляции нейтрофилов в легких [10]. Низкая экспрессия HSP-70 эндотелиоцитами во все фазы ОПЛ/ОРДС, с одной стороны, является одним из механизмов их большей уязвимости, способствует инициации и дальнейшему развитию не только повреждения легких, но и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови — обязательного компонента патогенеза ОРДС. С другой стороны, эндотелиоциты с низким уровнем синтеза шаперона становятся активными продуцентами медиаторов воспаления, стимулируя избыточную инфильтрацию паренхимы легких полиморфноядерными лейкоцитами [7].

При трансформации обратимого ОПЛ в последующие фазы ОРДС синтез HSP-70 альвеолярным эпителием оставался низким, особенно в альвеолоцитах 2-го типа. Сохранность эпителия альвеол является обязательным условием адекватного клиренса бронхоальвеолярной жидкости. Вероятно, именно это звено патогенеза является «точкой приложения» противоотечного эффекта HSP-70, обнаруженного при экспериментальном сепсис-индуцированном ОРДС [9, 10]. Зафиксированная нами меньшая защищенность альвеолярного эпителия 2-го типа против механизмов вторичной альтерации способствует формированию внутриальвеолярного отека, потенцирует нарушение синтеза сурфактанта с формированием множественных микроателектазов и, как следствие, фатальную гипоксию. При развитии фиброза в альвеолоцитах 2-го типа нами было обнаружено увеличение экспрессии шаперона. Для объяснения механизма этого явления мы дополнительно провели следующие расчеты: определили количество альвеолоцитов в срезах альвеол в поле зрения и отношение числа альвеолоцитов 2-го типа к общему количеству эпителиоцитов в альвеоле. Оказалось, что вне зависимости от стадии ОРДС общее количество альвеолоцитов в срезах

альвеолы составило 37 (30; 50) клеток ($p = 0,38$). Соотношение между альвеолоцитами изменялось: в фазу экссудации оно было наименьшим — 0 (0; 0,03) ($p = 0,005$), в пролиферативную — увеличивалось до 0,04 (0; 0,03), оставаясь таким же в стадию фиброза ($p = 0,12$). Исследование с использованием специфических противовирусных антител и электронной микроскопии показали: вирус гриппа A/H1N1 поражает прежде всего пневмоциты 2-го типа [11], что объясняет низкое количество этих клеток в фазу ОПЛ. В последние годы было доказано, что в пролиферативную стадию ОРДС инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) потенцирует к активной регенерации не только фибробласты, но и альвеолоциты [12, 13]. Следовательно, увеличение экспрессии шаперона происходило не за счет роста его синтеза, а за счет пролиферации альвеолоцитов 2-го типа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из механизмов развития ОПЛ/ОРДС при гриппозной пневмонии является сравнительно невысокий синтез HSP-70 эндотелиоцитами легочных капилляров и альвеолоцитами 2-го типа. Низкий синтез шаперона в эндотелии сохраняется во все стадии процесса, а в альвеолоцитах 2-го типа — при трансформации обратимого ОПЛ в последующие стадии. Причины этих нарушений требуют дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Евдонин А.А., Медведева Н.Д. Внеклеточный белок теплового шока 70 и его функции // Цитология. — 2009. — Т. 51, № 2. — С. 130–137.
2. Егорова Е.В., Пересторонин В.И., Цыбиков Н.Н. Участие шаперона HSP-70 и аутоантител к нему в развитии хронического гнойного риносинусита [Электронный ресурс] // Забайкальский медицинский вестник. — 2012. — № 2. — С. 20–22. — Режим доступа: <http://medacadem.chita.ru/zmv>.
3. Маргулис Б.А., Гужова И.В. Двойная роль шаперонов в ответе клетки и всего организма на стресс // Цитология. — 2009. — Т. 51, № 3. — С. 219–228.
4. Острый респираторный дистресс-синдром: практическое руководство / Под ред. Б.Р. Гельфанда, В.А. Кассия — М.: Литтера, 2007. — 232 с.
5. Пшенникова М.Г., Зеленина О.М., Круглов С.В., Подкидышев Д.А. и др. Синтез белков теплового шока (HSP70) в лейкоцитах крови как показатель устойчивости к стрессорным повреждениям // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2006. — Т. 142, № 12. — С. 614–617.
6. Чарторижская Н.Н., Сепп А.В., Пруткина Е.В., Цыбиков Н.Н. Морфологическая характеристика поражения дыхательной системы при гриппе A/H1N1 в Забайкальском крае // Бюл. физиологии и патологии дыхания. — 2011. — Т. 39. — С. 8–12.
7. Юринская М.М., Евгеньев М.Б., Антонова О.Ю., Винокуров М.Г. Экзогенный белок теплового шока HSP-70 подавляет активацию ней-

трофилов человека под действием бактериальных патогенов // Доклады академии наук. — 2010. — Т. 435, № 3. — С. 407—410.

8. Ahasic A.M., Zhai R., Su L. et al. IGF1 and IGF BP3 in acute respiratory distress syndrome // Eur. J. Endocrinol. — 2012. — Vol. 166. — P. 121—129.

9. Aoki M., Nabeshima K., Koga K., Hamasaki M. et al. Imatinib mesylate inhibits cell invasion of malignant peripheral nerve sheath tumor induced by platelet-derived growth factor-BB // Laboratory Investigation. — 2007. — Vol. 87. — P. 767—779.

10. Bromberg Z., Raj N., Goloubinoff P., Deutschman C.S. et al. Enhanced expression of 70-kilodalton heat shock protein limits cell division in a sepsis-induced model of acute respiratory distress

syndrome // Crit. Care Med. — 2008. — Vol. 36, N 1. — P. 246—255.

11. Ganter M.T., Ware L.B., Howard M., Roux J. et al. Extracellular heat shock protein 72 is a marker of the stress protein response in acute lung injury // Amer. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. — 2006. — Vol. 291. — P. 354—361.

12. Jian X., Li M., Zhang Y. et al. Role of growth factors in acute lung injury induced by paraquat in a rat model // Hum. Exp. Toxicol. — 2011. — Vol. 30 — P. 460—469.

13. Shieh W.-Ju, Blau D.M., Denison A.M. et al. 2009 Pandemic H1N1 Influenza. Pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States // Am. J. Pathol. — 2010. — Vol. 177. — P. 166—175.

Сведения об авторах

Пруткина Елена Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672090, г. Чита, ул. Горького 39А; тел.: 8 (3022) 32-18-59; e-mail: lenap75@mail.ru).

Сепп Андрей Валентинович — ассистент кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672090, г. Чита, ул. Горького 39А; тел.: 8 (3022) 35-37-96; e-mail: andrey82708@gmail.com).

Цыбиков Намжил Нанзатович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672090, г. Чита, ул. Горького 39А; тел.: 8 (3022) 32-18-59; e-mail: thybikov@mail.ru).

Л.В. Родионова, З.В. Кошкарёва, В.А. Сороковиков, О.В. Склярёнок, А.В. Горбунов

СЕКРЕЦИЯ ГОРМОНОВ ГИПОФИЗА, ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ И НАДПОЧЕЧНИКОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМИ РУБЦОВО-СПАЕЧНЫМИ ЭПИДУРИТАМИ

ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)

Статья посвящена изучению секреции гормонов гипофиза, половых желез и надпочечников у пациентов с послеоперационными рубцово-спаечными эпидуритами. Определена концентрация в сыворотке крови некоторых гормонов гипофиза, половых желез и надпочечников у 45 больных с послеоперационными рубцово-спаечными эпидуритами до и после стандартного консервативного лечения. Произведена сравнительная оценка полученных результатов с данными доноров соответствующего возрастного диапазона. Выявлены характерные изменения в секреции изучаемых гормонов при послеоперационных рубцово-спаечных эпидуритах. Показано, что стандартная схема лечения частично нивелирует выявленные эндокринные нарушения. Обоснована целесообразность включения исследования гормонального профиля для решения вопроса о его возможной коррекции в программу обследования пациентов с послеоперационными рубцово-спаечными эпидуритами с привлечением специалиста-эндокринолога для обследования пациентов и дальнейшего совершенствования схемы их лечения.

Ключевые слова: послеоперационный рубцово-спаечный эпидурит, эстрадиол, тестостерон

SECRETION OF HORMONES OF HYPOPHYSIS, SEXUAL GLAND AND ADRENALS IN PATIENTS WITH POSTOPERATIVE CICATRICAL-COMMISSURAL EPIDURITIS

L.V. Rodionova, Z.V. Koshkareva, V.A. Sorokovikov, O.V. Sklyarenko, A.V. Gorbunov

Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk

The article is devoted to the study of secretion of hormones of hypophysis, sexual gland and adrenals in patients with postoperative cicatricial-commissural epiduritis. Concentration of some hormones of hypophysis, sexual glands and adrenals in blood serum of 45 patients with postoperative cicatricial-commissural epiduritis before and after standard conservative treatment was defined. Typical changes in secretion of studied hormones at postoperative cicatricial-commissural epiduritis were revealed. It was showed that standard scheme of treatment partly grades revealed endocrine disorders. Appropriateness of including research of hormonal profile for solving the problem of its possible correction in the complex of examination of patients with postoperative cicatricial-commissural epiduritis and of calling endocrinologist for the examination of patients and further enhancement of the scheme of their treatment was proved.

Key words: postoperative cicatricial-commissural epiduritis, estradiol, testosterone

Известно, что межклеточные, межорганные и межсистемные коммуникации являются необходимым условием существования многоклеточного организма. С помощью этих коммуникаций выполняются регуляторные функции, вызывая усиление или угнетение различной биологической активности клеток, органов, систем с целью наилучшей адаптации организма к меняющимся условиям внешней и внутренней среды. «Каждая из эндокринных подсистем (гипоталамо-гипофизарно-адреналовая, гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная и др.) построена по строго иерархическому принципу, и внутри каждой из них существуют жесткие прямые и обратные регуляторные связи» [2].

В каскаде сложных и многообразных реакций, протекающих в организме, ключевую роль играют гормоны, действие которых часто не ограничивается тропными тканями. В частности, половые стероиды помимо регуляции половых функций тесно связаны и непосредственно влияют на уровень основного метаболизма, термогенез, метаболизм костной ткани, могут влиять на обмен гормонов щитовидной железы, что, несомненно, сказывается на процессах саногенеза и дальнейшей адаптации пациентов с любой патологией.

Пролактин, ЛГ и ФСГ — гормоны передней доли гипофиза, участвующие в регуляции половых функций. ЛГ и ФСГ у женщин стимулируют рост и созревание фолликулов, в свою очередь секретирующих эстрадиол и секрецию тестостерона у мужчин. Пролактин у женщин способствует ускорению созревания фолликулов и подготовку к лактации, а у мужчин — активизирует секрецию андрогенов.

В настоящее время не подвергается сомнению то, что половые гормоны вовлечены и в метаболизм костной ткани. Так, *in vitro* у клеток остеобластического ряда было доказано наличие рецепторов к эстрогенам, андрогенам и прогестерону [1].

Р. Дису с соавт. считают, что, поскольку ремоделирование костей происходит одновременно во множественных местах скелета, то это указывает на то, что оно контролируется локально с помощью аутокринных и/или паракринных механизмов и находится под эндокринным контролем. Предполагают, что в костной ткани есть ряд ферментов биотрансформации половых стероидов. Таким образом, половые стероидные гормоны участвуют в контроле ремоделирования кости, влияя на дифференцировку остеокластов [12].

Женщины в менопаузе имеют более высокую активность остеокластов, по сравнению с женщи-

нами в менопаузе. Менопауза естественным образом сопровождается снижением продукции эстрадиола, жизненно необходимого для регуляции ремоделирования кости у женщин. Поэтому женщины в постменопаузе могут испытывать внезапную и быструю потерю в костной массе, что стимулирует развитие остеопороза.

Обнаружены факты о роли половых стероидов в обмене йодтиронинов. Так, эстрадиол увеличивает активность дейодиназы 3-го типа, фермента, участвующего в деградации гормонов щитовидной железы [11]. У взрослых этот изофермент присутствует в коже, мозге, а у женщин — еще и в эндометрии, однако он может быть реактивирован во многих тканях, например, при ишемии или гипоксии. Дейодиназы могут повышать или снижать концентрацию йодтиронинов независимо от их секреции, что является еще одним путем регуляции функции щитовидной железы. Кроме того, эстрогены также являются наиболее значимыми индукторами повышения уровня тироксина (Т₄) в плазме крови. Они увеличивают включение в Т₄ сиаловых кислот, повышая его устойчивость к деградации и способствуя накоплению в крови, кроме того, эстрогены стимулируют процессы деления клетки и окостенение [5].

В отличие от эстрогенов, андрогены и анаболические стероиды снижают уровень Т₄ в крови, а соответственно, и общее содержание Т₄. Эутиреоидное состояние при этом обычно не нарушается. Сходное влияние на содержание Т₄ в плазме оказывают глюкокортикостероиды [4]. Андрогены интенсивно влияют на обмен веществ, повышая синтез белка, особенно в мышцах, в результате чего увеличивается их объем. Укрепление мышечного корсета благоприятно при патологии позвоночника. Кроме этого, мужские половые гормоны активируют рост костей, усиливают процессы тканевого дыхания и накопление энергии [5].

Показано также, что половые стероиды стимулируют экспрессию мРНК тиоредоксина, играющего важную роль в поддержании окислительно-восстановительного потенциала клетки. Кроме того, имеются данные о влиянии половых гормонов на активность изоферментов глутатионпероксидазы, необходимых для защиты организма от окислительной модификации макромолекул.

Недавно доказана ассоциация между эстрогеном и статусом селена, что может быть важным в регулировании метаболизма селена. Эстрогены значимо увеличивали концентрацию селена и активность глутатионпероксидазы в плазме, печени и мозге, концентрацию селена в эритроцитах крови. Эти результаты предполагают, что статус эстрогена оказывает влияние на распределение селена в тканях, модулируя белок Serrp1, играющий центральную роль в транспорте селена, что необходимо для многих важных функций в организме (антиоксидантная защита, иммунные реакции, обмен йодтиронинов, костное ремоделирование, репродукция и др.) [13].

Известны также факты, подтверждающие, что эстрадиол может обладать эффектом антагонистов ионов кальция, что придает особое значение эстрогенам в регуляции артериального тонуса и профилактике атеросклероза [9].

В литературе имеются свидетельства того, что возрастные изменения состояния эндокринной системы часто проявляются в повышении уровня кортизола, инсулина и ТТГ, в снижении уровня адренокортикотропного гормона, эстрадиола и ЛГ в сыворотке крови, что приводит к нарушению липидного обмена, изменением содержания некоторых небелковых азотистых компонентов крови, ферментов и минеральных веществ. Есть работы, обосновывающие закономерности развития возрастной патологии в связи с угнетением функций основных органов иммунной и нейроэндокринной систем — тимуса и эпифиза [6, 10].

Ранее мы сообщали, что у больных с послеоперационными рубцово-спаечными эпидуритами (ПРСЭ) с увеличением возраста выявлено нарастание неблагоприятных изменений функции щитовидной железы, способствующих снижению интенсивности обменных процессов, что может неблагоприятно влиять на реабилитацию таких пациентов [7]. Нарастание неблагоприятных эндокринных изменений с возрастом может быть связано с естественным уменьшением секреции половых гормонов. Важно также и то, что лекарственные препараты, используемые при лечении, могут в качестве побочных эффектов вызывать изменение гормонального баланса в организме, что целесообразно учитывать при назначении терапии. Исходя из этого целью работы было определение продукции гормонов гипофиза, половых желез и надпочечников у больных с послеоперационными рубцово-спаечными эпидуритами и оценка влияния стандартной схемы консервативного лечения на их секрецию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу анализа взяты результаты обследования и лечения 45 человек с послеоперационным рубцово-спаечным эпидуритом.

Все пациенты, включенные в исследование, были ранее оперированы по поводу грыж межпозвоночных дисков на поясничном отделе позвоночника, из них в 70,1 % случаев проведена ламинэктомия; у 1,5 % пациентов — расширенная ламинэктомия; у 22,4 % больных — гемиламинэктомия и в 4 % случаев выполнена трансламинэктомия. Комплекс обследования всех 45 больных включал: клинико-неврологическое обследование, обзорную спондилографию, компьютерную томографию, компьютерную миелографию, магнитно-резонансную томографию, электромиографию поясничного отдела позвоночника, термографию. Также оценивались уровень болевого синдрома и степень неврологических нарушений (рис. 1) [3].

При рассмотрении жалоб пациентов с ПРСЭ на первый план у всех больных выступали жалобы на боли в поясничном отделе позвоночника, нижних конечностях. Болевой синдром при ПРСЭ возникал

Шкала оценки болевого синдрома

Баллы	Выраженность болевого синдрома	Частота болевого синдрома	Способность к ходьбе	Активность в повседневной жизни
1	Выраженный	Постоянно	Отсутствует	Нуждается в посторонней помощи
2	Умеренный	Постоянно	До 100 м	Может себя обслуживать
3	Умеренный	Периодически	До 500 м	Выполняет домашнюю работу
4	Незначительный	Периодически	До 1000 м	Активен вне дома
5	Отсутствует	Отсутствует	Неограниченно	Трудоспособен



Рис. 1. Диагностика послеоперационного рубцово-спаечного эпидурита.

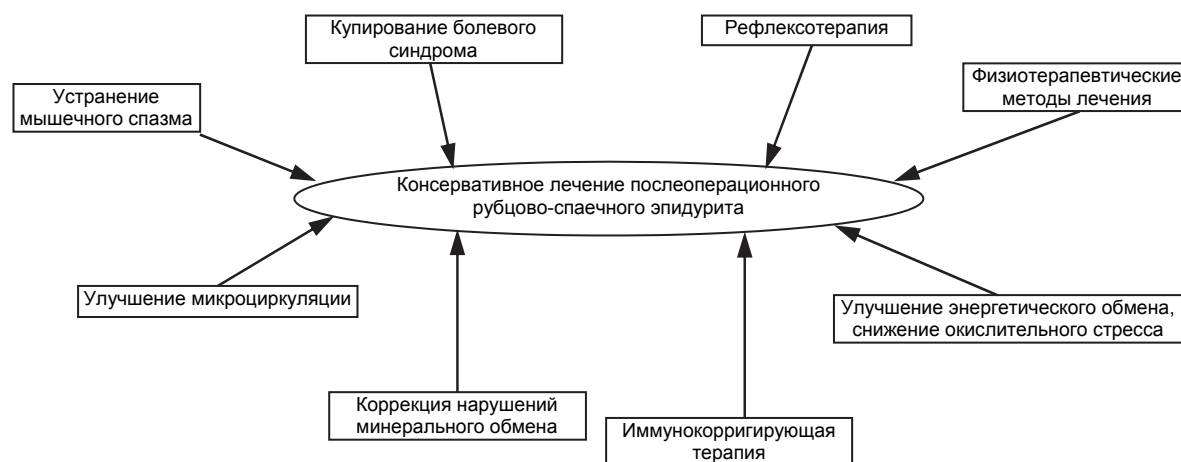


Рис. 2. Лечебные мероприятия, проводимые пациентам с послеоперационным рубцово-спаечным эпидуритом.

через 2–6 мес. после операции, характеризовался локальными болями в пояснично-крестцовой области в виде люмбалгии (постепенно или подостро появлявшихся тупых, ноющих болей). Эти боли сопровождалась рефлекторными защитными симптомами в виде напряжения мышц-разгибателей спины, сглаженности поясничного лордоза, сколиоза, ограничения подвижности позвоночника. Боли имели непостоянную локализацию (в области бедра, голени) или же иррадиировали по всей длине нижних конечностей. Интенсивность болей была разной.

По временным факторам болевого синдрома выделяли:

- острый период (до 1 мес.) — наблюдались спонтанные боли или боли в покое (15 % пациентов);
- подострый период (1–3 мес.) — боли в покое исчезали и оставались спровоцированные движением (26,4 % больных);
- хронический болевой синдром (боли, продолжающиеся более 3 месяца без ремиссии (58,6 % случаев).

Для оценки болевого синдрома была использована визуально-аналоговая шкала Л.Э. Антипоко: 4–7 баллов — неудовлетворительный результат; 8–10 баллов — удовлетворительный результат; 17–20 баллов — отличный результат (табл. 1)

При оценке болевого синдрома на момент обследования больные распределились следующим образом: неудовлетворительный результат отмечен в 72,2 % случаев; удовлетворительный — у 17,1 % пациентов, отличный результат — в 10,7 % случаев. На основании предложенной нами ранее схемы патогенеза ПРСЭ [8] усовершенствована и дополнена программа консервативного лечения изучаемой патологии (рис. 2).

Для оценки гормонального профиля в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа определяли концентрацию гормонов аденогипофиза: пролактина (Пл), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ); половых стероидов: эстрадиола (Эстр) и тестостерона

(Тс), а также гормон пучкового слоя коры надпочечников кортизол (Корт). Иммуноферментный анализ проводили с помощью коммерческих тест-систем производства «Алькор Био» (Санкт-Петербург). Измерения проводили на планшетном фотометре Anthos 2020 (Австрия). Результаты выражали в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое значение, m — ошибка среднего арифметического. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Для анализа результатов исследований больные были разделены на следующие подгруппы:

- 1) мужчины — 11 человек в возрасте $52,4 \pm 2,2$ лет;
- 2) женщины репродуктивного возраста — 12 человек в возрасте $39,6 \pm 2,31$ лет;
- 3) женщины в менопаузе — 22 человек в возрасте $57,1 \pm 1,7$ лет.

Обследование проводилось до и после курса консервативного лечения.

Контрольную группу составили 38 разовых доноров крови, жителей г. Иркутска, без патологии опорно-двигательной системы, не имеющие хронической соматической патологии. Доноры были разделены на аналогичные подгруппы:

- 1) мужчины — 12 человек в возрасте $55,2 \pm 1,2$ лет;
- 2) женщины репродуктивного возраста — 15 человек в возрасте $38,8 \pm 1,8$ лет;
- 3) женщины в менопаузе — 11 человек в возрасте $56,3 \pm 1,9$ лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования гормонов представлены в таблице 2 и на рисунках 3 и 4.

Таблица 2

Гормональный профиль больных с ДДЗ ПДС до и после лечения в сравнении с лицами соответствующей возрастной категории без патологии позвоночника ($M \pm m$)

Группа	n	Возраст	Пл, мМЕ/л		ЛГ, мМЕ/л		ФСГ, мМЕ/л		Эстр., нМ/л		Тс, нМ/л		Корт., нМ/л	
			до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
Мужчины с ДДЗ ПДС	11	$52,36 \pm 2,17$	$284,9 \pm 23,2^*$	$202,8 \pm 15,5^*$	$4,88 \pm 1,08$	$8,69 \pm 1,23^*$	$8,61 \pm 1,85$	$10,45 \pm 1,95$	$0,110 \pm 0,0081^*$	$0,052 \pm 0,015$	$14,54 \pm 0,70^*$	$16,27 \pm 0,56$	$465,2 \pm 41,3^{(*)}$	$401,1 \pm 25,3$
Мужчины без патологии ПДС	12	$55,20 \pm 1,20$	$162,3 \pm 10,4$		$2,91 \pm 0,96$		$6,82 \pm 1,39$		$0,031 \pm 0,0027$		$18,35 \pm 1,05$		$338,6 \pm 52,3$	
Женщины с ДДЗ ПДС репрод. возр., фоллик. фаза	12	$39,6 \pm 2,31$	$502,8 \pm 32,2^{(*)}$	$464,0 \pm 25,4$	$9,95 \pm 2,99$	$13,98 \pm 4,82$	$6,1 \pm 1,05^*$	$8,11 \pm 1,23$	$0,282 \pm 0,071$	$0,220 \pm 0,039$	$0,94 \pm 0,16^{(*)}$	$0,93 \pm 0,14^{(*)}$	$512,2 \pm 38,4$	$438,6 \pm 26,7$
Женщины без патологии ПДС репрод. возраста, фоллик. фаза	15	$38,8 \pm 1,81$	$402,1 \pm 51,3$		$5,9 \pm 2,03$		$10,1 \pm 1,12$		$0,294 \pm 0,092$		$0,62 \pm 0,05$		$401,3 \pm 33,8$	
Женщины с ДДЗ ПДС в менопаузе	22	$57,13 \pm 1,66$	$279,4 \pm 41,3$	$257,3 \pm 35,5$	$59,13 \pm 4,91$	$61,20 \pm 4,83$	$75,72 \pm 7,64$	$77,71 \pm 8,12$	$0,047 \pm 0,013$	$0,0305 \pm 0,014$	$0,34 \pm 0,08$	$0,32 \pm 0,07$	$359,9 \pm 50,5$	$341,5 \pm 43,1$
Женщины без патологии ПДС в менопаузе	11	$56,33 \pm 1,99$	$263,2 \pm 20,8$		$53,4 \pm 4,01$		$79,62 \pm 8,11$		$0,050 \pm 0,011$		$0,41 \pm 0,09$		$329,6 \pm 30,4$	

Примечание: * — различия с соответствующей группой доноров $p < 0,05$; (*) — различия с соответствующей группой доноров $p < 0,10$.

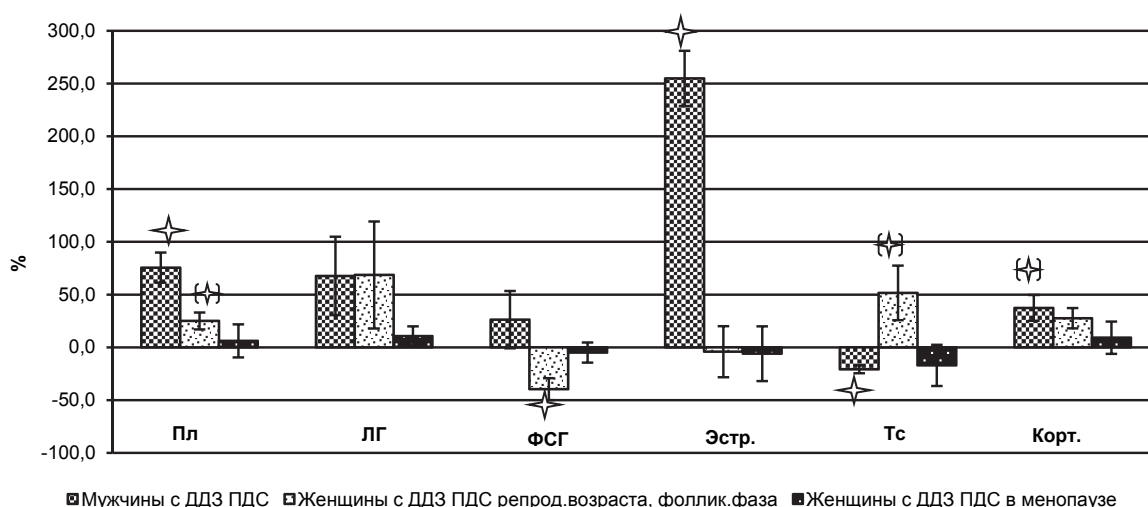


Рис. 3. Изменение гормонального профиля у пациентов с ПРСЭ в % от уровня доноров соответствующей возрастной группы (до лечения): * — $p < 0,05$; (*) — $p < 0,1$.

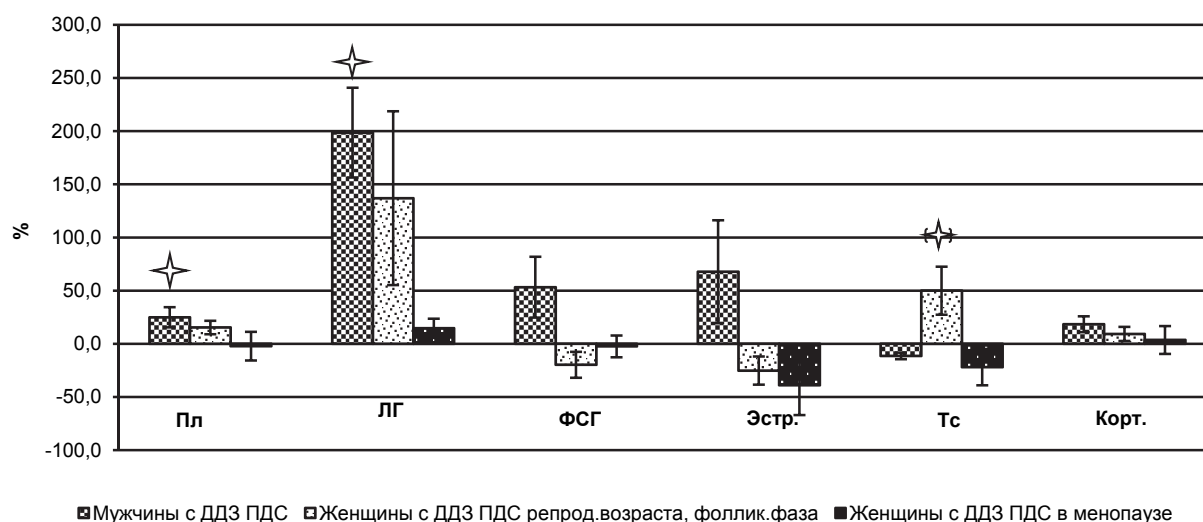


Рис. 4. Изменение гормонального профиля у пациентов с ПРСЭ в % от уровня доноров соответствующей возрастной группы (после лечения): * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,1$.

В мужской подгруппе выявлен повышенный исходный уровень пролактина (на 75 % выше, чем у доноров) и эстрадиола (в 3,5 раза), а также снижение концентрации тестостерона в сыворотке крови (на 20 %), в то время как уровень кортизола имел лишь тенденцию к увеличению (рис. 3).

У женщин репродуктивного возраста исходно выявлены более низкие значения ФСГ (ниже на 40 % от уровня доноров) и тенденция к некоторому увеличению пролактина и тестостерона, которые, однако, оставались в диапазоне нормальных значений (рис. 3).

После курса проведенного лечения в подгруппе мужчин пролактин снижался в 1,4 раза, а эстрадиол – в 2,1 раз, оставаясь все же значительно выше донорского уровня, кроме того увеличивалась секреция ЛГ в 1,78 раз, и намечалась тенденция к повышению тестостерона (на 12 %) (рис. 4).

В группе женщин репродуктивного возраста после лечения исчезли все различия с группой доноров, однако тестостерон имел тенденцию к небольшому повышению ($p < 0,01$) (рис. 4).

У женщин в менопаузе не было обнаружено сколько-нибудь значимых различий с группой условно здоровых лиц сопоставимого возраста, как до, так и после курса проведенного лечения (рис. 3, 4).

Таким образом, изменение изучаемых гормонов как исходно, так и в процессе лечения, было обнаружено в подгруппе мужчин и подгруппе женщин репродуктивного возраста. Некоторые из выявленных нарушений нивелировались после проведенного консервативного лечения. При наступлении менопаузы у пациенток с ПРСЭ при отсутствии противопоказаний возможно рассмотрение вопроса о заместительной гормональной терапии. Полученные результаты способствуют пониманию необходимости привлечения специалиста эндокринолога для обследования больных

с изучаемой патологией и дальнейшего совершенствования схемы лечения.

ВЫВОДЫ

1. У мужчин и женщин репродуктивного возраста с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночно-двигательного сегмента имеются характерные изменения в секреции гормонов аденогипофиза, гонад и надпочечников.
2. Стандартная схема лечения частично нивелирует эндокринные нарушения, характерные для пациентов с послеоперационными рубцово-спаечными эпидуритами.
3. В программу обследования пациентов с послеоперационными рубцово-спаечными эпидуритами, целесообразно включать исследование гормонального профиля для решения вопроса о его возможной коррекции с привлечением специалиста эндокринолога, что поможет в дальнейшем совершенствовании схемы лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гололобов В.Г., Деев Р.В. Стволовые стромальные клетки и остеобластический клеточный дифферон // Морфология. – 2003. – № 1, Т. 123. – С. 9–19.
2. Дизрегуляторная патология: Рук-во для врачей и биологов / Под ред. Г.Н. Крыжановского. – М.: Медицина. 2002. – 632 с.
3. Ипполитова Е.Г., Кошкарева З.В., Складенко О.В., Горбунов А.В. Особенности клиники и диагностики у больных с послеоперационным рубцово-спаечным эпидуритом и стенозами позвоночного канала // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – Т. 89, № 6. – С. 102–105.
4. Кубарко А.И., Yamashita S., Денисов С.Д., Демидчик Ю.Е. и др. Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты / Под ред. А.И. Кубарко, S. Yamashita. – Минск – Нагасаки, 1998. – 368 с.

5. Методы клинических лабораторных исследований / Под ред. проф. В.С. Камышникова. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — 752 с.

6. Родионова Л.В., Кошкарева З.В., Сорокиков В.А., Складенко О.В. и др. Сравнительная характеристика содержания белков острой фазы и показателей минерального обмена в сыворотке крови больных с рубцово-спаечными эпидуритами и стенозами позвоночного канала // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2011. — № 4—1. — С. 157—160.

7. Родионова Л.В., Кошкарева З.В., Сорокиков В.А., Складенко О.В. Оценка показателей функции щитовидной железы в зависимости от возраста у больных рубцово-спаечными эпидуритами // Сибирский медицинский журнал. — 2011. — Т. 105, № 6. — С. 66—68.

8. Складенко О.В., Кошкарева З.В., Сорокиков В.А., Дмитриева Л.А. и др. Диагностика, клиника и консервативное лечение больных с послеоперационным рубцово-спаечным эпидуритом в поясничном отделе позвоночника: пособие для врачей. — Иркутск: РИО ИГИУВа, 2009. — 32 с.

9. Соболева Г.Н., Карпов Ю.А. Коррекция нарушенной функции сосудистого эндотелия у женщин в период менопаузы: какой препарат лучше // Русский медицинский журнал. 2001. — Т. 9, № 9. — С. 383—386.

10. Соловьева Д.В. Коррекция возрастных нарушений иммунной, эндокринной систем и метаболизма пептидными биогеруляторами тимуса и эпифиза: Автореф. дис ... канд. мед. наук. — СПб.: Воен.-мед. акад., 1999. — 20 с.

11. Casula S., Bianco A.C. Thyroid hormone deiodinases and cancer // Front. Endocrinol. (Lausanne). — 2012. — N 3. — P. 74.

12. Ducey P., Schinke T., Karsenty G. The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance // Science. — 2000. — Vol. 289, N 5484. — P. 1501—1504.

13. Zhou X., Smith A.M., Failla M.L., Hill K.E. et al. Estrogen status alters tissue distribution and metabolism of selenium in female rats // J. Nutr. Biochem. — 2011. — Vol. 16. [Epub. ahead of print].

Сведения об авторах

Родионова Любовь Викторовна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: 8 (3952) 29-03-50)

Кошкарева Зинаида Васильевна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии и ортопедии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: 8 (3952) 29-03-51)

Сорокиков Владимир Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: 8 (3952) 29-03-36)

Складенко Оксана Васильевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии и ортопедии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: 8 (3952) 29-03-46)

Горбунов Анатолий Владимирович — врач нейрохирургического отделения клиники ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: 8 (3952) 29-03-46)

Т.В. Романова

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИТЕЛ К АЦЕТИЛХОЛИНОВЫМ РЕЦЕПТОРАМ У БОЛЬНЫХ МИАСТЕНИЕЙ

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара)

Миастения является хроническим аутоиммунным нервно-мышечным заболеванием. Антитела к ацетилхолиновым рецепторам обнаруживаются у 85–90 % больных генерализованной миастенией и играют важную роль в патогенезе болезни. В представленной работе проведено сопоставление уровня антител к ацетилхолиновым рецепторам у больных миастенией с тяжестью и длительностью течения болезни, возрастом начала заболевания, изменениями вилочковой железы, проводимым лечением. Было обследовано 80 пациентов. Исследование антител проводилось иммуноферментным методом. Самые высокие показатели уровня антител к АХР выявлены в группе больных, длительно получающих цитостатики, которые были назначены в связи с неуклонным прогрессированием болезни при всякой попытке отмены иммуносупрессивной терапии. Высокий уровень антител к АХР отмечен у больных с преобладанием в клинической картине слабости краниобульбарной мускулатуры. Корреляций уровня антител к АХР с полом, длительностью болезни, наличием тимомы выявлено не было.

Ключевые слова: миастения, антитела к ацетилхолиновым рецепторам, иммуноферментный метод

RESEARCH OF ANTIBODIES TO THE ACETYLCHOLINE RECEPTORS IN PATIENTS WITH MYASTHENIA GRAVIS

T.V. Romanova

Samara State Medical University, Samara

Myasthenia is a chronic autoimmune neuromuscular disease. Antibodies to acetylcholine receptors are found in 85–90 % of patients with generalized myasthenia and play an important role in the pathogenesis of the disease. In the article compared comparison of the level of antibodies to the acetylcholine receptors (AChR) in patients with myasthenia gravis with the severity and duration of disease, age of onset, changes in the thymus and treatment was realized. We examined 80 patients. The research of antibodies was conducted by immune-enzymatic method. The highest levels of antibodies to AChR were detected in the group of patients who received long-term cytotoxic agents due to the steady progress of the disease. High level of antibodies to AChR was observed in patients with predominance of weakness in craniobulbar muscles in clinical presentation. There were no correlations of level of antibodies to AChR with sex, duration of disease, presence of thymoma.

Key words: myasthenia gravis, antibodies to acetylcholine receptors, immune-enzymatic method

Миастения является аутоиммунным заболеванием, при котором поражаются нервно-мышечные синапсы. В патогенезе заболевания ведущую роль играет выработка аутоантител к ацетилхолиновым рецепторам (АХР) постсинаптической мембраны нервно-мышечного соединения. Наряду с клиническими проявлениями болезни, положительной реакцией на введение антихолинэстеразных препаратов и электромиографическими феноменами увеличение титра АХР является общепринятым критерием диагностики аутоиммунной миастении [3, 8, 12]. Антитела к ацетилхолиновым рецепторам выявляются у 80–90 % больных с генерализованной миастенией [1, 3, 8, 9]. Большинство авторов подчеркивают отсутствие прямых корреляций между уровнем антител к АХР и тяжестью клинических проявлений болезни в основном за счет высокой индивидуальной вариабельности данного показателя [3, 8, 12]. Тем не менее, у одного и того же больного прослеживается зависимость между концентрацией антител к АХР и особенностями клинической картины болезни [4, 8, 10, 12]. Уровень антител к АХР уменьшается на фоне иммуносупрессивной терапии, после проведения тимэктомии и плазмафереза [4, 5, 7, 13]. Однако

в ряде публикаций отмечена диссоциация между изменением уровня антител к АХР и колебаниями в состоянии больных [4, 11, 14].

Целью данной работы было сопоставление уровня антител к АХР с тяжестью и длительностью течения болезни, возрастом начала заболевания, изменениями вилочковой железы, проводимым лечением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 80 пациентов: 61 женщина и 19 мужчин. Возраст обследованных колебался от 17 до 77 лет и составил в среднем $49,3 \pm 16,8$. Для женщин средний возраст был $47,6 \pm 16,7$ (22–77 лет), для мужчин — $55,2 \pm 15,9$ (17–77 лет). Длительность болезни к моменту обследования в среднем составляла $6,1 \pm 5,7$ (от 3 месяцев до 27 лет), для женщин — $6,9 \pm 6,1$ (от 3 месяцев до 27 лет), для мужчин — $3,4 \pm 3,3$ (от 4 месяцев до 11 лет).

Диагноз миастении был поставлен на основании жалоб, данных клинического обследования, положительной прозеринового пробы, а также был подтвержден результатами декремент-теста.

Изменения вилочковой железы были выявлены всего у 51 (63,7 %) пациента: 33,8 % — гиперплазия тимуса, 28,7 % — тимомы, 1,2 % — атрофия тимуса.

Операции тимэктомиа или тимомтимэктомиа были произведены 32 больным (40 %). Эффект от операции был расценен как отличный и хороший у 18 человек (22,5 %), как удовлетворительный — у 7 (8,8 %), отсутствие улучшения после операции наблюдалось у 8,7 %.

Исследование антител проводилось в срок от 1 года до 22 лет после тимэктомии по поводу гиперплазии вилочковой железы ($6,7 \pm 6,4$ года); от 6 месяцев до 9 лет — по поводу тимомы ($4,1 \pm 3,4$ года).

Иммуносупрессивную терапию (глюкокортикоидные гормоны и/или цитостатики) получали в процессе лечения 55 больных (68,8 %); 47,5 % пациентов обследованы на фоне проводимой терапии. 18 больных (22,5 %) были обследованы на фоне длительного приема азатиоприна или сандиммуна. 31,2 % пациентов до обследования никогда не получали иммуносупрессивной терапии.

Тяжесть клинических проявлений миастении оценивалась по Международной клинической шкале (MGFA):

I — изолированная слабость наружных мышц глаз любой степени выраженности;

IIa — слабость иных мышц легкой степени выраженности в сочетании или без слабости глазных мышц, без выраженной слабости краниобульбарной мускулатуры;

IIb — преобладание слабости краниобульбарных мышц и/или дыхательных мышц с возможной слабостью иных мышц легкой степени выраженности;

IIIa — слабость мышц туловища и/или конечностей средней степени выраженности в сочетании или без слабости глазных мышц, без выраженной слабости краниобульбарной мускулатуры;

IIIb — преобладание слабости краниобульбарных мышц и/или дыхательных мышц с возможной слабостью иных мышц средней степени выраженности;

IVa — выраженная слабость мышц туловища и/или конечностей в сочетании или без слабости глазных мышц, без преобладания слабости краниобульбарной мускулатуры;

IVb — преобладание слабости краниобульбарной и/или дыхательной мускулатуры в сочетании с возможной умеренной слабостью мышц туловища и/или конечностей;

V — кризисные состояния с ИВЛ или без нее, зондовое питание.

Тяжесть заболевания в обследованной группе оценивалась дважды: по максимальному показателю, которого больной достигал от момента начала до настоящего времени, и по тяжести состояния на момент обследования.

Исследование антител проводилось иммуноферментным методом в отделе иммунологии Института экспериментальной медицины и биотехнологий Самарского государственного медицинского университета (заведующая отделом Л.В. Лимарева). Был использован набор AChRab ELISA фирмы Biovendor, предназначенный для количественного определения аутоантител к рецептору

ацетилхолина в человеческой сыворотке. Образцы сыворотки были заморожены при температуре -20° . Перед проведением анализа пробы были разморожены. Исследование проводилось по достижению образцами комнатной температуры. Метод основан на способности AChRab, присутствующих в человеческой сыворотке, связываться с сайтами AChR, аналогичными тем, с которыми связываются различные моноклональные антитела, такие, как MAb1 (сорбированные в лунках микропланшета), и/или MAb2, и/или MAb3 (биотилированные). В отсутствии AChRab блокируется комплекс, состоящий из MAb1, сорбированных в лунках микропланшета, AChR и биотилированных MAb2 и MAb3. Связанные биотилированные MAb2 и MAb3 затем выявляют с помощью конъюгата стрептавидин-пероксидаза (SAPOD), субстрата (TMB), реакцию останавливают стоп-раствором. В присутствии антител к ацетилхолиновым рецепторам формирование комплекса MAb1 — AChR-биотилированные MAb2/MAb3 ингибируется, в результате связывается меньшее количество SAPOD и снижается оптическая плотность, измеряемая при длине волны 450 нм. Чем выше концентрация AChRab в тестируемом образце, тем сильнее ингибируется связывание биотилированных MAb.

Пороговым значением уровня антител в сыворотке крови считается $0,45$ нмоль/л.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программного обеспечения Statistica 6.0. Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение больных по тяжести миастении, согласно классификации MGFA, представлено в таблице 1.

В ходе заболевания у одной пациентки развился миастенический, а у другой — смешанный криз с ИВЛ до 8 дней. Бульбарные нарушения были выявлены у 70 % больных. Более половины пациентов (51,3 %) имели среднетяжелую форму миастении, из них большая часть (41,3 %) приходилась на среднетяжелую форму с бульбарными нарушениями.

К моменту обследования состояние большинства больных существенно улучшилось на фоне проводимой терапии. Ремиссия была достигнута у 18,8 % больных; в 13,8 % случаев исследование проводилось на фоне полной безмедикаментозной ремиссии длительностью от 1 года до 9 лет, а у 5 % больных все миастенические симптомы исчезли на фоне приема азатиоприна. К моменту обследования не было больных с тяжелыми проявлениями болезни, а в среднетяжелом состоянии находилось менее 10 % пациентов.

Показатели уровня антител к АХР колебались от 0,1 до 31,5 нмоль/л. Средние показатели уровня антител к АХР в группе серопозитивной миастении составили $16,6 \pm 9,4$ нмоль/л.

Серонегативная миастения со средним показателем $0,2 \pm 0,1$ нмоль/л выявлена в 7,5 % случаев. Группа больных с серонегативной миастенией не

Таблица 1

Тяжесть клинических проявлений миастении у обследованных больных (по MGFA)

Тяжесть миастении	Женщины, абс. (%)		Мужчины, абс. (%)		Всего, абс. (%)	
	Максимальная	Обследование	Максимальная	Обследование	Максимальная	Обследование
Ремиссия	0 (0,0)	8 (13,1)	0 (0,0)	7 (36,8)	0 (0,0)	15 (18,8)
I	1 (1,6)	3 (4,9)	4 (21,1)	2 (10,5)	5 (6,3)	5 (6,3)
IIa	6 (9,8)	29 (47,6)	3 (15,8)	5 (26,3)	9 (11,2)	34 (42,5)
IIb	9 (14,8)	15 (24,6)	5 (26,3)	3 (15,8)	14 (17,5)	18 (22,5)
IIIa	8 (13,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	8 (10,0)	1 (1,3)
IIIb	26 (42,6)	6 (9,8)	7 (36,8)	1 (5,3)	33 (41,3)	7 (8,6)
IVa	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
IVb	9 (14,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (11,3)	0 (0,0)
V	2 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,4)	0 (0,0)
Итого, абс. (%)	61 (100,0)		19 (100,0)		80 (100,0)	

была однородна. В нее вошли три пациента в стадии безмедикаментозной ремиссии после тимэктомии длительностью 5, 8 и 9 лет. В этой подгруппе низкий уровень антител соответствовал хорошему состоянию пациентов. Мы предполагаем, что в данном случае речь идет не об изначально низком уровне антител, а о его значительном снижении в процессе лечения.

Другую подгруппу составили три наблюдения с тяжелой (IVb — 2 больных) и среднетяжелой (IIIb — 1 пациентка) формой болезни, у которых к моменту обследования было достигнуто незначительное и неустойчивое улучшение состояния на фоне постоянного приема азатиоприна. Данная подгруппа имела ряд клинических особенностей в виде преобладания слабости краниобульбарной мускулатуры, неизбежного наступления ухудшения при всякой попытке отмены иммуносупрессивной терапии, незначительной положительной динамики на фоне длительного (более полутора лет) приема иммуносупрессантов, отсутствия существенной динамики после проведенной тимомэктомии. Длительность заболевания составляла 3 года, 4 года и 6 лет. Возраст начала заболевания колебался от 28 до 39 лет. Во всех трех случаях заболевание манифестировало бурно с выраженной слабости краниобульбарной мускулатуры, эффект от антихолинэстеразных препаратов был хорошим, но без применения иммуносупрессантов болезнь неуклонно прогрессировала; на фоне приема преднизолона (метипреда) возникло значительное увеличение веса, у одной больной выявился сахарный диабет, что потребовало перевода на лечение цитостатиками.

Все больные с серопозитивной миастенией были разделены на группы: по полу, по возрасту начала и длительности течения болезни; по характеру клинической картины (с преобладанием слабости краниобульбарной мускулатуры и без таковой); по характеру изменения вилочковой железы (тимомы, гиперплазия, отсутствие изменений тимуса по данным КТ/МРТ); по тяжести болезни и степени

компенсации процесса на фоне проводимой терапии. Сравнение данных групп выявило следующие закономерности.

Средний уровень антител к АХР у больных женщин был несколько выше, чем у мужчин, хотя достоверных различий в группах женщин и мужчин выявлено не было: $17,1 \pm 9,1$ и $14,6 \pm 10,0$ соответственно.

В группах с возрастом начала болезни до 40 и после 40 лет различий уровня антител к АХР выявлено не было: $16,6 \pm 8,8$ и $16,7 \pm 9,6$.

В группах с возрастом начала до 60 и после 60 лет выявлено статистически значимое различие по уровню антител к АХР: $15,6 \pm 8,5$ и $19,6 \pm 8,1$ соответственно ($p < 0,01$).

При сравнении групп пациентов с длительностью болезни до 5 и более 5 лет достоверных различий в уровне антител к АХР не получено: $17,3 \pm 9,4$ и $15,1 \pm 9,0$.

Уровень антител к АХР был статистически значимо ($p < 0,01$) выше у больных с преобладанием в клинической картине слабости краниобульбарной мускулатуры: $18,8 \pm 9,0$ и $12,2 \pm 9,3$.

В группах больных с тимомой, гиперплазией тимуса и без данных об изменении тимуса по результатам КТ/МРТ-исследований различия в уровне антител к АХР были статистически не значимыми: $16,5 \pm 9,2$, $15,2 \pm 10,0$ и $18,1 \pm 9,0$ соответственно. Также не получено достоверных различий в уровне антител после операций тимэктомии и тимомти-мэктомии как при сравнении групп с отличным/хорошим результатом операций, так и при сравнении групп с незначительным или отсутствующим эффектом.

При сравнении групп пациентов, у которых болезнь на протяжении всего времени сохранялась на уровне 1–2-го (глазная и легкая форма генерализованной миастении) и 3–5-го классов (среднетяжелая — тяжелая генерализованная миастения) по шкале MGFA, выявлено статистически значимое отличие уровня антител к АХР: $15,3 \pm 9,0$ и $18,3 \pm 8,9$ ($p < 0,01$). При этом анализ динамики

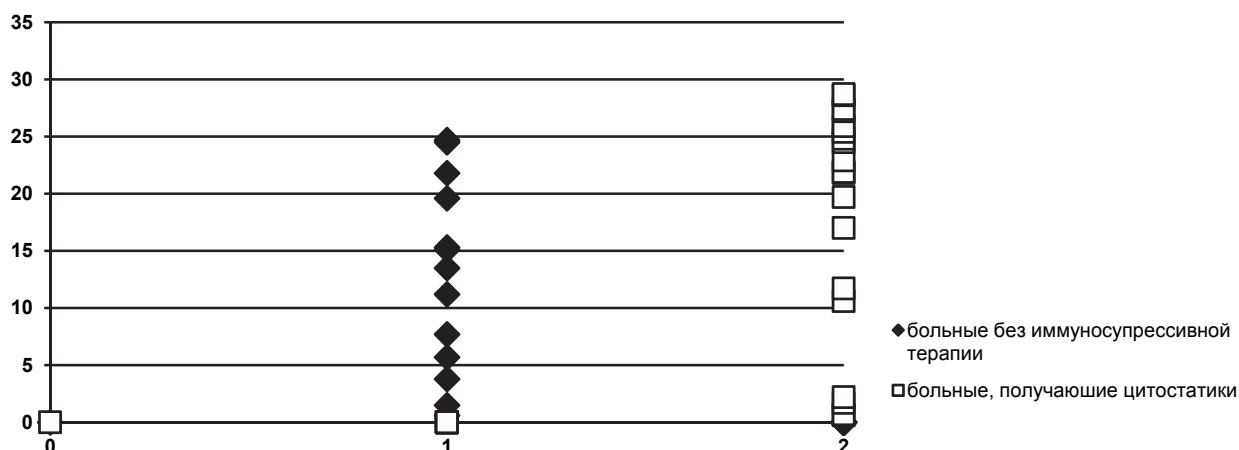


Рис. 1. Распределение уровня антител к АХР у пациентов, получающих цитостатики, и пациентов, никогда не получавших иммуносупрессивную терапию: по оси абсцисс: 1 – пациенты болеющие более 5 лет, но не получавшие иммуносупрессивной терапии; 2 – пациенты, длительно получающие цитостатики; по оси ординат – уровень антител к АХР в нмоль/л.

состояния в процессе лечения при улучшении состояния от тяжелого (IV) до легкого (I – II) и ремиссии не показал значимого уменьшения среднего уровня антител.

В трех группах сравнения: больные, у которых в процессе лечения достигнута динамика состояния от тяжелого до ремиссии или класса 1 – 2 по шкале MGFA (уровень антител к АХР – $24,2 \pm 5,3$), больные с динамикой от тяжелого до среднетяжелого состояния (уровень антител к АХР – $10,5 \pm 12,4$) и группа без существенной динамики (уровень антител к АХР – $16,2 \pm 7,8$) статистически значимые различия получены между группами с хорошей динамикой состояния и группой с незначительной динамикой состояния ($p < 0,05$), причем меньший уровень антител отмечен в группе с незначительной динамикой.

При сравнении группы больных, получающих в настоящее время цитостатики более 1 года, в связи с невозможностью достичь стабилизации процесса за счет применения симптоматической терапии и курсов глюкокортикоидных гормонов, и группы относительно «доброкачественно» болеющих пациентов с длительностью заболевания более 5 лет, но не получавших в процессе лечения иммуносупрессивной терапии в связи со стабильным состоянием и хорошей реакцией на АХЭ препараты, получена достоверная разница по уровню антител к АХР: $20,4 \pm 7,5$ и $13,7 \pm 8,3$ ($p < 0,05$). Распределение уровня антител в данных группах представлено на рисунке 1. Необходимо отметить, что большая часть пациентов, получающих цитостатики, в том числе и те, у которых состояние нормализовалось настолько, что они прекратили прием антихолинэстеразных препаратов, имели высокие показатели уровня антител к АХР. Исключение в данной группе составили четыре пациента, уровень антител у которых был от 0,6 до 2,2 нмоль/л. Эти пациенты имели сходный паттерн заболевания с теми тремя пациентами из группы серонегативной миастении, которые, несмотря на нормальные

показатели титра антител к АХР, имели тяжелое прогрессирующее течение миастении. Вероятно, обе эти подгруппы при невысоких показателях антител к АХР имели другие варианты аутоантител, нарушающих нормальное функционирование нервно-мышечного синапса.

Проведенные исследования показали, что у больных миастенией существует выраженная вариабельность по уровню антител к АХР. Прямых корреляций между состоянием пациента и уровнем антител к АХР не получено, что соответствует данным большинства литературных источников [2, 4, 7, 13].

ВЫВОДЫ

1. Не выявлено корреляций уровня антител к АХР с полом, длительностью болезни, наличием тимомы, что подтверждают исследования, проведенные другими авторами [2, 3, 8].

2. Более высокие показатели титра антител к АХР получены у пациентов с поздним началом болезни.

3. Достоверно более высокий уровень антител к АХР отмечен у больных с преобладанием в клинической картине слабости краниобульбарной мускулатуры.

4. Самые высокие показатели уровня антител к АХР выявлены в группе больных, длительно получающих цитостатики, которые были назначены в связи с неуклонным прогрессированием болезни при всякой попытке отмены иммуносупрессивной терапии.

5. Исследование концентрации антител к АХР у больных миастенией является важным методом подтверждения диагноза, оценки течения и прогноза заболевания и эффективности проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гехт Б.М., Ланцова В.Б., Сепп Е.К. Роль антител к ацетилхолиновому рецептору в патогне-

незе миастении // Неврол. ж. — 2002. — № 6. — С. 18–21.

2. Санадзе А.Г., Гехт Б.М., Сиднев Д.В. и др. Антитела к ацетилхолиновому рецептору в диагностике миастении и других форм, связанных с патологией нервно-мышечной передачи // Неврол. ж. — 2003. — Прил. 1. — С. 19–20.

3. Сиднев Д.В., Карганов М.Ю., Щербакова Н.И. и др. Антитела к ацетилхолиновому рецептору у больных с различными клиническими формами миастении и миастеническим синдромом Ламберта — Итона // Ж. неврол. и психиатр. — 2006. — Вып. 106, № 1. — С. 53–55.

4. Сиднев Д.В., Санадзе А.Г., Дедаев С.И. и др. Антитела к ацетилхолиновому рецептору в оценке эффективности патогенетической терапии у больных с миастенией // Ж. неврол. и психиатр. — 2010. — Вып. 110, № 11. — С. 37–40.

5. Dau P.C., Lindstrom J.M., Cassel C.K. et al. Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis // J. Neurol. Sci. — 1993. — Vol. 29, N 5. — P. 734–738.

6. Drachman D.B., Adams R.N., Josifek L.F., Self S.G. Functional activities of autoantibodies to acetylcholine receptors and the clinical severity of myasthenia gravis // N. Engl. J. Med. — 1982. — Vol. 307. — P. 769–773.

7. Kennel P.F., Vilquin J.T., Braun S. et al. Myasthenia gravis: comparative autoantibody assays using human muscle, TE671 and glucocorticoid-treated TE671 cells as sources of antigen // Clin. Immunol. Immunopathol. — 1995. — Vol. 74. — P. 293–296.

8. Lindstrom J., Shelton D., Fujii Y. Myasthenia gravis // Adv. Immunol. — 1988. — Vol. 42. — P. 233–284.

9. Lindstrom J. Acetylcholine receptor and myasthenia // Muscle & Nerve. — 2000. — Vol. 23. — P. 453–477.

10. Oosterhuis H.J., Limburg P.S., Hummel-Tappel E. Anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. Part 2. Clinical and serological follow-up of individual patients // Neurol. Sci. — 1983. — Vol. 58. — P. 371–385.

11. Psaradi-Lunardaki L., Trakas N., Mamalaki A., Tzartos S.J. Specific immunoadsorption of the antibodies from myasthenic patients using the extracellular domain of the human muscle acetylcholine receptor alpha-subunit: Development of an antigen-specific therapeutic strategy // Neuroimmunol. — 2005. — Vol. 159, N 1–2. — P. 183–191.

12. Romi F., Skeie G.O., Aarli J.A., Gilhus N.E. Muscle autoantibodies in subgroups of myasthenia gravis // Neurol. — 2000. — Vol. 247. — P. 369–375.

13. Vincent A., Newsom-Davis J., Newton P., Beck N. Acetylcholine receptor autoantibody and clinical response to thymectomy in myasthenia gravis // Neurology. — 1983. — Vol. 33, N 10. — P. 1276–1282.

14. Voltz R., Hohlfeld R., Faten-Moghadam A. et al. Myasthenia gravis: measurement of anti-AChR autoantibodies using cell line TE671 // Neurol. — 1991. — Vol. 41. — P. 1836–1838.

Сведения об авторах

Романова Татьяна Валентиновна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; тел.: 8 (846) 242-02-65; e-mail: tvrom63@mail.ru)

Е.С. Спиркина, Е.Л. Матвеева, А.Г. Гасанова

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БИОХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА
СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ КОЛЕННЫХ И ЛОКТЕВЫХ СУСТАВОВ ЧЕЛОВЕКА**

ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова Минздрава России (Курган)

Целью данной работы явилось проведение сравнительного анализа биохимического состава синовиальной жидкости коленного и локтевого сустава у людей в норме. Исследования были выполнены на образцах синовиальной жидкости 33 трупов внезапно погибших людей обоего пола (26 мужчины и 7 женщин) в возрасте от 23 до 79 лет, не имевших зарегистрированной экспертом суставной патологии. Нами не отмечено достоверных различий значений альбумин-глобулинового коэффициента, но есть различия в содержании белковых фракций, продуктов перекисного окисления белков. При развитии патологического процесса выход белка в синовиальную жидкость, возможно, является компенсаторной реакцией в обеспечении вязкости синови, так как белковый компонент осуществляет эту функцию наряду с гиалуроновой кислотой. Коленный сустав — шарнирный, предназначенный сгибаться только в одной плоскости. Биомеханика локтевого сустава гораздо сложнее и описана как «блоковидный шарнир» с отведением—приведением, кроме того, сам сустав гораздо меньшего размера. Полученные нами результаты могут быть использованы как нормативные значения биохимических показателей синовиальной жидкости в ортопедо-травматологической практике.

Ключевые слова: синовиальная жидкость, биохимический состав, белковые фракции, перекисное окисление

**COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF BIOCHEMICAL COMPOSITION
OF SYNOVIAL FLUID OF KNEE AND ELBOW HUMAN JOINTS**

E.S. Spirkina, E.L. Matveeva, A.G. Gasanova

Russia Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopaedics, Kurgan

The purpose of this study was comparative analysis of normal biochemical composition of synovial fluid of knee and elbow human joints. Studies were performed on synovial fluid samples of 33 cadavers of suddenly dead people of both sexes (26 men and 7 women) at the age of 23 to 79 years, without articular pathology registered by expert. We didn't reveal reliable differences of albumen-globulin coefficient, but there were differences in contents of albumen fractions, products of oxide peroxidation of albumens. At the developement of pathological process cast of albumen in synovial fluid is possibly the compensatory reaction in providing of synovia viscosity, because albumen component provides this function on level with hyaluronic acid. Knee joint is an hinge joint, that is meant to bend only in one plane. Biomechanics of elbow joint is much more complicated and is described as "ginglymoid hinge" with abduction—adduction, besides the joint is much smaller. Obtained results can be used as normative values of biochemical synovial fluid indexes in orthopaedic and trauma practice.

Key words: synovial fluid, biochemical composition, protein fractions, peroxidation

Исследование синовиальной жидкости является важной частью лечебного процесса патологии суставов. Будучи вовлеченной в этот процесс, синовиальная жидкость меняет свои реологические, лубрикационные, физико-химические свойства. Для проведения сравнительного анализа биохимических показателей состава синовиальной жидкости необходимо исследование образцов синови у людей, не имеющих суставной патологии. Проблема отсутствия референтных величин отмечена в литературе [1]. Состав синовиальной жидкости здорового сустава человека априори определен аналогичным плазме крови, так как известно, что синовия представляет собой диализат плазмы. Однако, с точки зрения биомеханики, крупные суставы человека (коленный, локтевой) являются принципиально разными шарнирными устройствами, лубрикационные свойства и состав синовиальной среды в которых может быть различным. В публикациях разных лет представлены данные по значениям биохимических показателей синовиальной жидкости исключительно в коленном суставе. Нами были

получены данные по составу синовиальной жидкости коленного сустава в норме, которые мы сравнили с имеющимися в литературе [2]. Состав синовиальной жидкости локтевого сустава не был исследован, и в доступной нам литературе мы не обнаружили данных сведений. В свете вышесказанного целью данной работы явилось проведение сравнительного анализа биохимического состава синовиальной жидкости коленного и локтевого сустава у людей в норме.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования были выполнены на образцах синовиальной жидкости 33 трупов внезапно погибших людей обоего пола (26 мужчины и 7 женщин) в возрасте от 23 до 79 лет, не имевших зарегистрированной экспертом суставной патологии. Исследована синовиальная жидкость 17 коленных и 16 локтевых суставов, которая была получена спустя $1\frac{1}{2}$ — 2 ч (в отдельных случаях — спустя 3 — 4, но не более 6 часов) с момента наступления смерти, до проведения каких-либо патолого-анатомических мероприятий. Материал для исследования извле-

кался в соответствии с приказом Минздрава РФ от 24.04.2003 г. № 161 «Инструкция по организации и производству экспертных исследований в бюро судебно-медицинской экспертизы».

Общее количество белка определяли биуретовым методом, концентрацию уроновых кислот (УК) по Bitter & Muir [6]; электрофоретическое разделение белковых фракций проводили без предварительной обработки синовию, используя прибор для электрофореза Paragon (фирмы «Beckman»), производя расчет альбумин-глобулинового коэффициента, доли γ -глобулинов. Показатели перекисного окисления белков (ПОБ) оценивали по методу А.В. Вьюшина (2002) [5]. О содержании электролитов в синовиальной жидкости судили по показателям общего кальция и фосфора хлоридов и магния, которые определяли на анализаторе Stat Fax® 1904 Plus (США), используя наборы фирмы Vital Diagnostic (Санкт-Петербург). Оценку процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) осуществляли путем измерения в синовиальной жидкости содержания первичных (диеновые конъюгаты) и вторичных (малоновый диальдегид) продуктов ПОЛ. Содержание диеновых конъюгатов (ДК) определяли спектрофотометрически по разности оптической плотности между опытной и контрольной пробамии при длине волны 232 нм (Орехович В.Н., 1977). Определение малонового диальдегида (МДА) проводили по реакции с тиобарбитуровой кислотой (Орехович В.Н., 1977) [3]. Концентрацию продуктов перекисного окисления

рассчитывали на 1 мг общих липидов сыворотки, которые в свою очередь определяли с помощью наборов фирмы «Lachema» (Чехия). Каталазную активность в синовиальном супернатанте определяли по методу М.А. Королюка.

Результаты исследования обработаны методом вариационной статистики, применяемым для малых выборок, с принятием вероятности $p = 0,05$. Достоверность различий между группами наблюдений оценивали с помощью критерия Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Особый интерес представляет количественное определение основного специфического компонента синовиальной жидкости — несультатированного гликозаминогликана — гиалуроновой кислоты (ГК) (полимер дисахаридных последовательностей ацетилованного аминасахара и уроновой кислоты). Известно, что в состав синовию он входит в виде комплекса гиалуронат-протеин синовиальной жидкости и встроен в поверхность суставного хряща. В проведенных нами ранее исследованиях мы выделяли показатели концентрации уроновых кислот, общего белка и белкового спектра как наиболее информативные при развитии дегенеративно-дистрофического процесса в суставе [4]. Определение уроновых кислот отражает содержание основного гиалуроната, а определение общего белка характеризует проницаемость гемосиновиального барьера, т.к. поступление белка в синовию обеспечивается трансудатом крови.

Таблица 1
Биохимические показатели синовиальной жидкости коленных и локтевых суставов в норме

Показатели	Коленный сустав	Локтевой сустав
Уроновые кислоты, ммоль/л	5,93 ± 0,63	4,8 ± 0,4
Кальций, ммоль/л	1,98 ± 0,1	2,0 ± 0,15
Фосфор, ммоль/л	1,95 ± 0,17	2,21 ± 0,33
Магний, ммоль/л	0,85 ± 0,02	0,86 ± 0,06
Хлор, ммоль/л	63,36 ± 6,25	55,08 ± 6,7
Общий белок, г/л	25,9 ± 3,3*	35,23 ± 1,75
Белок, фракции, % альбумины	68,77 ± 1,6	66,34 ± 2,64
α_1 -глобулины	5,05 ± 1,04	6,85 ± 0,91
α_2 -глобулины	6,17 ± 0,68*	4,62 ± 0,36
β -глобулины	8,23 ± 0,67*	10,05 ± 0,56
γ -глобулины	11,81 ± 1,67	12,03 ± 1,63
A/G	1,8 ± 0,1	2,2 ± 0,2
Каталаза, мкатал/л	8,72 ± 2,71	5,24 ± 1,85
ПОБ альдегиды, ед. опт. пл./г ОБ	0,064 ± 0,013	0,05 ± 0,009
ПОБ кетоны, ед. опт. пл./г ОБ	0,076 ± 0,014*	0,01 ± 0,003
Диеновые конъюгаты, ммоль/л	8,7 ± 1,9	12,3 ± 7,2
Малоновый диальдегид, ммоль/л	2,4 ± 0,7	2,2 ± 0,4
Общие липиды, г/л	0,7 ± 0,07*	1,2 ± 0,19

Примечание: * — обозначены показатели, достоверно отличающиеся от нормы; ОБ — общий белок; ПОБ — перекисное окисление белка.

Проведя сравнительный анализ результатов выполненного исследования, мы не обнаружили статистически значимого отличия в концентрации уоновых кислот синовиальной жидкости коленных и локтевых суставов в норме (табл. 1). Однако показатели общих липидов и общего белка синовиальной жидкости локтевого сустава достоверно превышали таковые в коленных суставах.

Нами не отмечено достоверных различий значений альбумин-глобулинового коэффициента, но есть различия в содержании белковых фракций, продуктов перекисного окисления белков. Превышение количества общего белка в синовиальной жидкости нормального локтевого сустава, по сравнению с коленным, было существенным и неожиданным для нас результатом. Для коленного сустава такие значения общего белка указывают на развитие патологического процесса, а для локтевого — являются нормой. В нормальных же суставах очевидно следует учитывать строгую взаимосвязь между формой, размером, характером движений и содержанием суставной среды. Колено — это шарнирный сустав, который сгибается только в одной плоскости. Биомеханика локтевого сустава гораздо сложнее и описана как «блоковидный шарнир» с отведением-приведением, кроме того, сам сустав гораздо меньшего размера. Очевидно, что смазочные свойства среды в столь разных шарнирных устройствах должны иметь разные физико-химические характеристики и, соответственно, отличаться по биохимическому составу.

Принято считать, что вязко-упругие свойства синовиальной жидкости обеспечиваются гиалуроновой кислотой [1]. Гиалуронат в связи с белком и гликопротеинами формирует трехмерный молекулярный комплекс, связывающий значительное количество воды и обладающий консистенцией геля. При развитии патологического процесса, выход белка в синовиальную жидкость, возможно, является компенсаторной реакцией в обеспечении вязкости синовиальной жидкости, так как белковый компонент осуществляет эту функцию наряду с гиалуроновой кислотой. В нормальных

же суставах, очевидно, следует учитывать строгую взаимосвязь между формой, размером, характером движений и содержанием суставной среды. У коленей — шарнирный сустав, предназначенный сгибаться только в одной плоскости. Биомеханика локтевого сустава гораздо сложнее и описана как «блоковидный шарнир» с отведением-приведением, кроме того, сам сустав гораздо меньшего размера. Очевидно, что смазочные свойства среды в столь разных шарнирных устройствах должны иметь разные физико-химические характеристики и, соответственно, отличаться по биохимическому составу.

Полученные нами результаты могут быть использованы как нормативные значения биохимических показателей синовиальной жидкости в ортопедо-травматологической практике, которые следует учитывать при назначении больным медикаментозной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Базарный В.В. Синовиальная жидкость. Клинико-диагностическое значение лабораторного анализа. — Екатеринбург, 1999. — 62 с.
2. Вьюшин А.В., Вайдо А.И., Герасимова И.А. Процессы перекисного окисления белков у крыс, селективных по порогу возбудимости нервной системы // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 2002. — Т. 133, № 3. — С. 292 — 296.
3. Десятниченко К.С., Гребнева О.А., Кузнецова Л.С., Лунева С.Н. и др. Информативность лабораторных биохимических исследований в травматологии и ортопедии // Гений ортопедии. — 2000. — № 2. — С. 124 — 125.
4. Матвеева Е.А., Макушин В.Д., Чегуров О.К., Солдатов Ю.П. Понятие нормы в исследовании синовиальной жидкости // Клиническая лабораторная диагностика. — 2002. — № 10. — С. 18.
5. Орехович В.Н. Современные методы в биохимии. — М.: Медицина, 1977. — С. 392.
6. Bitter T., Muir H.M. A modified uronic acid carbazole reactions // Anal. Biochem. — 1962. — Vol. 4, N 4. — P. 330 — 334.

Сведения об авторах

Спиркина Елена Сергеевна — лаборант-исследователь клинко-экспериментального лабораторного отдела ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова Минздрава России (640014, г. Курган, ул. М. Ульяновой, 6; тел.: 8 (3522) 45-05-38; e-mail: spirkina.82@mail.ru)

Матвеева Елена Леонидовна — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник клинко-экспериментального лабораторного отдела ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова Минздрава России (640014, г. Курган, ул. М. Ульяновой, 6; тел.: 8 (3522) 45-05-38; e-mail: matveevan@mail.ru)

Гасанова Анна Георгиевна — младший научный сотрудник клинко-экспериментального лабораторного отдела ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова Минздрава России

Е.Э. Тюрюмина¹, Е.А. Чижова¹, В.А. Шантуров², Р.Р. Гумеров¹**УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ПОСЛЕДСТВИЙ ТРАВМАТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПЕЧЕНИ**¹ ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)² ГБУЗ Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница (Иркутск)

Проанализированы результаты ультразвуковой диагностики последствий травматических повреждений печени у 122 пациентов. Контуры, структура и текстура внутрипеченочных образований зависели от вида тканевого субстрата (гематома, гемобилема, билема), сроков формирования и инфицированности травматического фокуса. При асептическом течении гематом и гемобилем печени мы условно выделили 4 стадии патологического процесса: свежего кровоизлияния, сформированного сгустка, гемолитическую и репаративную. Отличия при инфицированном пути развития наступали со второй недели после возникновения внутрипеченочного повреждения на стадии «бактериального лизиса сгустка» и инкапсуляции. Ультразвуковая семиотика внутрипеченочных билем зависела только от инфицированности содержимого.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, повреждения печени, гематома, гемобилема, билема

ULTRASOUND DIAGNOSTICS OF CONSEQUENCES OF TRAUMATIC INJURIES OF LIVERЕ.Е. Tyuryumina¹, Е.А. Chizhova¹, V.A. Shanturov², R.R. Gumerov¹¹ Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk² Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk

The results of ultrasound diagnostics of consequences of traumatic injuries of liver in 122 patients were analyzed. Contours, structure and texture of intrahepatic formations depended on the type of tissue substrate (haematoma, haemobylema, bylema), terms of formation and infection of traumatic focus. At aseptic course of haematomas and haemobylemas of liver we divided pathological process into 4 stages: stage of latest hemorrhage, stage of formed clot, hemolytic stage and reparative stage. The differences at the infection way of development started from the second week after appearance of intrahepatic injury on the stage of "bacterial lysis of a clot" and incapsulation. Ultrasound semiotics of intrahepatic bylemas depended only on the infection of contents.

Key words: ultrasound diagnostics, liver injuries, haematoma, haemobylema, bylema

ВВЕДЕНИЕ

Проблема травматических повреждений печени остается высоко актуальной из-за неуклонного роста травматизма. Более половины от всех травм живота составляют повреждения печени, а летальность при них достигает 60–80 % [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 13, 14, 18, 22]. Одним из тяжелых последствий повреждений печени является образование внутрипеченочного скопления крови или желчи, которое у некоторых больных нагнаивается.

В настоящее время предложены различные классификации внутрипеченочных повреждений. В основу их положены вид и степень повреждения, локализация, причины и механизм травмы, характер нарушения целостности капсулы и паренхимы печени [1, 2, 8, 11, 12]. С развитием ультрасонографии и компьютерной томографии появилась возможность дифференцировать во время исследования повреждения печени [5, 8, 9, 15, 16, 17, 19, 20, 21].

При этом ни в одной из классификаций детально не отражена характеристика внутрипеченочных повреждений в зависимости от стадий их развития и инфицированности.

Отсутствие упорядоченных сведений об ультразвуковой семиотике последствий травматических повреждений, уточнения стадий их развития

и выявления ранних признаков инфицированности послужили побудительным мотивом для проведения настоящей работы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проанализированы результаты диагностики 122 больных в возрасте от 14 до 73 лет (средний возраст — $43 \pm 6,7$, М/Ж — 83/39) с посттравматическими повреждениями печени различного генеза (тупая травма живота — 51 больной; колото-резанные ранения — 38 больных; абдоминальные операции — 33 больных). При анализе половозрастного состава отмечено существенное преобладание мужчин молодого и среднего трудоспособного возраста. Повреждения чаще локализовались в правой доле печени с преимущественным распространением на заднедиафрагмальные сегменты (115 наблюдений): 97 из них располагалось интрапаренхиматозно, 25 — субкапсулярно.

Другим классификационным критерием послужили размеры травматического очага. Мы разделили патологические образования в печени на средние (11–80 мл) — 60 наблюдений, большие (61–200 мл) — 55 наблюдений, гигантские (более 200 мл) — 7 больных. Мы не рассматривали больных с малыми размерами (менее 10 мл) внутрипеченочных повреждений.

Принимая во внимание то, что практически любое повреждение печени сопровождается попаданием в межклеточное пространство тканевых элементов крови и желчи, мы выделили три вида посттравматических образований: гематому — 61 случай, гемобилему — 39 случаев, билему — 22 случая. Обширность и глубина повреждения соответствующих сосудисто-билиарных образований определяют распространенность, величину и структуру посттравматического фокуса: гематомы или билемы. Однако встречается и одновременное повреждение как сосудов, так и желчных протоков, что приводит к появлению гемобилемы.

Всем больным с диагностической целью от 2 до 7 раз выполнялась ультразвукография на ультразвуковых сканирующих комплексах «ALOKA SSD 4000», «ALOKA prosound & 7» и «GE» LOGIQ 700 pro с использованием мультисекторных датчиков.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ультразвуковая семиотика внутрипеченочных повреждений отличалась достаточным полиморфизмом и определялась как причинными факторами, так и условиями формирования травматического очага.

Форма и размеры печени претерпевали существенные изменения только при субкапсулярном расположении патологического очага или наличии интрапаренхиматозного образования больших и гигантских размеров.

Форма патологического очага в печени зависела от механизма травмы и глубины его расположения.

Все субкапсулярные образования независимо от их характера и этиологического фактора были серповидной ($64,3 \pm 5,32\%$) или линзообразной ($35,7 \pm 9,58\%$) формы (рис. 1).



Рис. 1. Сонограмма субкапсулярной гематомы правой доли печени.

Форма интрапаренхиматозных повреждений зависела от этиологического фактора. Так, у больных, перенесших тупую травму живота, они в подавляющем большинстве наблюдений были овальной ($37,5 \pm 4,03\%$) или округлой ($46,9 \pm 3,33\%$) формы (рис. 2а).

После колото-резаных ранений повреждения имели веретенообразную ($32,1 \pm 5,19\%$), каплевидную ($35,7 \pm 4,79\%$) или причудливую форму в виде «песочных часов» ($32,1 \pm 5,19\%$) и располагались в проекции раневого канала (рис. 2б).

Травматические повреждения печени после абдоминальных операций чаще имели неопределенные очертания ($72,2 \pm 3,45\%$) (рис. 2в).



Рис. 2. Сонограммы интрапаренхиматозной гематомы печени: **а** — после тупой травмы живота; **б** — после колото-резаного ранения; **в** — после абдоминальной операции.

Мы не выявили достоверных различий в частоте инфицированности гематом в зависимости от причины их возникновения.

Таблица 1

УСГ-семиотика асептических гематом и гемобилем печени в зависимости от стадии их развития

Признаки	Характеристика внутрипеченочных гематом и гемобилем по стадиям их развития			
	Свежее кровоизлияние (1–24 часа)	Сформированный сгусток (2–4-е сутки)	Гемолитическая (5–9-е сутки)	Репаративная (> 10 суток)
Динамика размеров	увеличение	умеренное увеличение	без изменений	уменьшение
Контур	нечеткие	четкие	четкие	нечеткие
Структура	неоднородная	достаточно однородная	неоднородное	неоднородное
Текстура: УСГ	гиперэхогенная	гиперэхогенная	на гиперэхогенном фоне хаотичные гипозоногенные очаги	между анэхогенными очагами множественные нормо-, реже гиперэхогенные поля
Окружающая паренхима	умеренные изменения	выраженные изменения	выраженные изменения	умеренные изменения

При этом чаще асептическое течение процесса наблюдалось при средних ($18,0 \pm 5,48 \%$) размерах поражения.

Контур, структура и текстура внутрипеченочных образований зависели от вида тканевого субстрата, сроков формирования и инфицированности травматического фокуса.

Ультразвуковая семиотика гематом и гемобилем печени напрямую зависела от стадии формирования внутрипеченочного образования и характера содержимого.

При обследовании 22 больных с асептическим течением посттравматического фокуса нами выявлена четкая зависимость изменений изучаемых характеристик от сроков заболевания. В 6 наблюдениях динамические УСГ-исследования проводились с момента возникновения патологического очага в печени, что позволило нам проследить все этапы эволюции травматических повреждений и условно выделить 4 стадии патологического процесса (табл. 1).

При обследовании больных в первые 24 часа после возникновения гематомы в паренхиме печени определялось гиперэхогенное образование недостаточно однородной структуры с нечеткими полициклическими контурами, что соответствовало стадии «свежее кровоизлияние».

К исходу 2-х суток (стадия «сформированного сгустка») контуры образования становились более отчетливыми. Сохранялась достаточная однородность структуры (рис. 3а).

При исследовании больных на 5–7-е сутки отмечена неомогенность содержимого образования: в патологическом очаге появлялись гипозоногенные, хаотично расположенные включения неправильной формы с «размытыми» контурами, что свидетельствовало о развивающемся «гемоллизе» (рис. 3б).

К 10–14-м суткам на фоне уменьшения объема поражения в структуре гематомы печени начинали визуализироваться нормо- или гиперэхогенные поля, соответствующие процессам резорбции и грануляции, свидетельствующие о начале «соединительно-тканной организации». Контур образования становился неотчетливым.

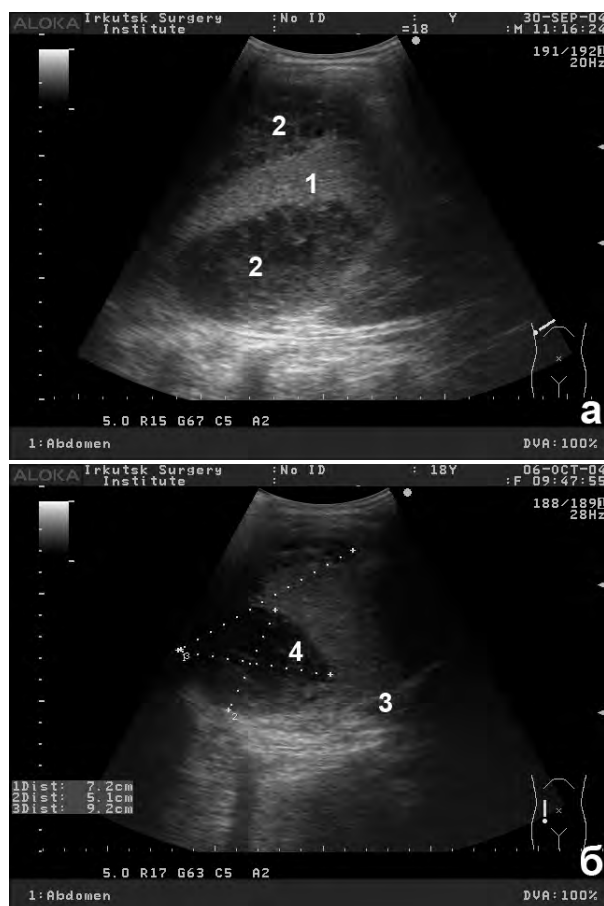


Рис. 3. Сонограммы асептической гематомы правой доли печени: а – стадия «сформированного сгустка»; б – «гемолитическая» стадия; 1 – паренхима печени; 2 – гематома; 3 – диафрагма; 4 – зона гемолиза.

Гемобилемы печени были диагностированы у 39 больных. Чаще инфицированные гемобилемы обнаружены после колото-резаных ранений печени ($52,2 \pm 4,16 \%$).

Все они были либо средних ($47,8 \pm 4,54 \%$), либо больших ($39,1 \pm 5,42 \%$) размеров. Инфицированных гемобилем было больше, чем асептических ($87,0 \pm 1,68 \%$ против $13,0 \pm 11,23 \%$ ($p < 0,01$)).

Диагностические характеристики эволюции гемобилем печени при асептическом течении процесса сохраняли те же закономерности, что и при

Таблица 2

УСГ-семиотика инфицированных гематом и гемобилем печени в зависимости от стадии их развития

Признаки	Характеристика внутрпеченочных гематом и гемобилем по стадиям их развития			
	Свежее кровоизлияние (1–24 часа)	Сформированный сгусток (2–4-е сутки)	Гемолитическая (5–6-е сутки)	«Бактериальный лизис» (7–14-е сутки)
без изменений			уменьшение	уменьшение
четкие, ровные			четкие, ровные	четкие, ровные
округлая			округлая	–
неоднородная			неоднородная	неоднородная
на гиперэхогенном фоне хаотичные гипозоногенные очаги малых размеров			анэхогенная с множественными бестеневыми мелкими гиперэхогенными включениями	анэхогенная с множественными бестеневыми мелкими гиперэхогенными включениями
выраженные изменения			выраженные изменения	умеренные изменения
отсутствует			присутствует	присутствует
Динамика размеров				
Контур				
Форма				
Структура				
Текстура: УСГ				
Окружающая паренхима				
Капсула				

внутрипеченочной гематоме, однако при текстурном анализе содержимого уже на первых стадиях отмечены определенные отличия. При обследовании больных на 5–7-е сутки обнаружена некоторая неоднородность содержимого. Выявленные изменения и их выраженность были обусловлены примесью желчи: чем больше желчи находилось в составе гемобилемы, тем более гипозоногенным было ее содержимое.

При сопоставлении результатов ультразвукового исследования внутрипеченочных повреждений выявлены отчетливые различия в семиотике асептических и инфицированных гематом и гемобилем печени (табл. 2). При этом их характеристики существенно не отличались друг от друга на стадии «свежеского кровоизлияния», «сформированного сгустка» и при начальных проявлениях гемолиза. Достоверные отличия выявлены со второй недели после возникновения внутрипеченочного повреждения, когда хаотично расположенные гипозоногенные очаги начинали сливаться в единое образование округлой формы с четкими контурами, с тенденцией к распространению на весь участок поражения, что свидетельствовало о развитии «бактериального лизиса сгустка».

К 14–15-му дню в гематоме появлялись множественные бестеневые, линейные гиперэхогенные включения (обусловленные, вероятно, появлением тканевого детрита), и содержимое гематомы становилось неоднородным.

По периферии начиналось формирование капсулы в виде четкой гиперэхогенной каймы, отграничивающей инфицированный очаг от окружающей паренхимы (стадия «инкапсуляции»). Толщина капсулы варьировала в зависимости от сроков формирования патологического очага от 2,0 до 5,0 мм ($3,2 \pm 1,0$ мм).

Билемы печени диагностированы у 22 больных. Инфицированные билемы чаще диагностировали при средних ($31,3 \pm 9,27$ %) и больших ($18,7 \pm 13,01$ %) размерах.

УСГ-семиотика внутрипеченочных билем определялась в большей степени инфицированностью содержимого (табл. 3).

Таблица 3

УСГ-семиотика билем печени

Признаки	Характеристики внутрипеченочных билем	
	Асептическая билема	Инфицированная билема
Контур	четкие	четкие
Структура	однородная	недостаточно однородная
Текстура: УСГ	анэхогенная	гипозоногенная
Капсула	отсутствует	иногда присутствует

Так, неинфицированная билема практически всегда имела четкие контуры и достаточно однородную структуру. По текстуре это были анэхогенные образования. При наличии инфицированного содержимого полость билемы сохраняла свои текстурные характеристики, однако приобретала некоторую неоднородность.

Таким образом, анализ результатов диагностики последствий травматических повреждений печени позволяет установить, что возникновение внутрипеченочных повреждений сопровождается характерной ультразвуковой семиотикой, в подавляющем большинстве наблюдений не только определяющей степень тяжести, локализацию и размеры травматического очага, но и позволяющей дифференцировать виды травматического поражения (гематому, гемобилему, билему). Использование ультрасонографии способствует эффективному распознаванию стадий и признаков инфицированности внутрипеченочного повреждения независимо от его тканевого субстрата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ермолов А.С., Абакумов М.М., Владимиров Е.С. Травма печени — М.: Медицина, 2003. — 191 с.
2. Цыбуляк Г.Н. Лечение тяжелых и сочетанных повреждений. — СПб.: Гиппократ, 1995. — 432 с.
3. Amodio J., Fefferman N., Rivera R. et al. Idiopathic intraparenchymal hematoma of the liver in a

neonate // *Pediatr. Radiol.* — 2004. — Vol. 34, N 4. — P. 358–361.

4. Azzam R.K., Alonso E.M., Emerick K.M. et al. Safety of percutaneous liver biopsy in infants less than three months old // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2005. — Vol. 41, N 5. — P. 639–643.

5. Bismar H.A., Alam M.K., Al-Keely M.H. et al. Outcome of nonoperative management of blunt liver trauma // *Saudi Med. J.* — 2004. — Vol. 25, N 3. — P. 294–298.

6. Buyukavci M., Akdag R., Olgun H. Postoperative hepatic laceration in a child with type 3 von Willebrand disease // *Haemophilia.* — 2002. — Vol. 8, N 1. — P. 59–60.

7. Chi K.D., Waxman I. Subcapsular hepatic hematoma after guide wire injury during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: management and review // *Endoscopy.* — 2004. — Vol. 36, N 11. — P. 1019–1021.

8. Cox J.C., Fabian T.C., Maish G.O. 3rd et al. Routine follow-up imaging is unnecessary in the management of blunt hepatic injury // *J. Trauma.* — 2005. — Vol. 59, N 5. — P. 1175–1178.

9. Fisher J.C., Moulton S.L. Nonoperative management and delayed hemorrhage after pediatric liver injury: new issues to consider // *J. Pediatr. Surg.* — 2004. — Vol. 39, N 4. — P. 619–622.

10. Foss K. A case report of a low-birth-weight infant with a subcapsular liver hematoma and spontaneous bowel perforation // *Adv. Neonatal Care.* — 2004. — Vol. 4, N 2. — P. 67–78.

11. Goffette P.P., Laterre P.F. Traumatic injuries: imaging and intervention in post-traumatic complications (delayed intervention) // *Eur. Radiol.* — 2002. — Vol. 12, N 5. — P. 994–1021.

12. Croce M.A., Fabian T.C., Kudsk K.A. et al. AAST organ injury scale: correlation of CT-graded liver injuries and operative findings // *J. Trauma.* — 1991. — Vol. 31, N 6. — P. 806–812.

14. Karger B., Varchmin-Schultheiss K., Fechner G. Fatal hepatic haemorrhage in a child-peliosis hepatitis versus maltreatment // *Int. J. Legal. Med.* — 2005. — Vol. 119, N 1. — P. 44–46.

15. Kasahara M., Kozaki K., Yoshida T. et al. Subcapsular hematoma after right-lobe living-donor liver transplantation // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* — 2004. — Vol. 11, N 5. — P. 330–332.

16. McGahan J.P., Wang L., Richards J.R. From the RSNA refresher courses: focused abdominal US for trauma // *Radiographics.* — 2001. — Vol. 2, Spec. N. — S. 191–199.

17. Romano S., Tortora G., Scaglione M. et al. MDCT imaging of post interventional liver: a pictorial essay // *Eur. J. Radiol.* — 2005. — Vol. 53, N 3. — P. 425–432.

18. Sirlin C.B., Brown M.A., Andrade-Barreto O.A., et al. Blunt abdominal trauma: clinical value of negative screening US scans // *Radiology.* — 2004. — Vol. 230, N 3. — P. 661–668.

19. Takasu A., Norio H., Sakamoto T. et al. Surgical treatment of liver injury with microwave tissue coagulation: an experimental study // *J. Trauma.* — 2004. — Vol. 56, N 5. — P. 984–989.

20. Terayama N., Matsui O., Ueda F. et al. CO₂ demonstration of multiple extravasations into a subcapsular hematoma of the liver // *Cardiovasc. Interv. Radiol.* — 2004. — Vol. 27, N 3. — P. 278–281.

21. Valentino M., Serra C., Zironi G. et al. Blunt abdominal trauma: emergency contrast-enhanced sonography for detection of solid organ injuries // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 2006. — Vol. 186, N 5. — P. 1361–1367.

22. West O.C., Anderson J., Lee J.S. et al. Patterns of diagnostic error in trauma abdominal CT // *Emerg. Radiol.* — 2002. — Vol. 9, N 4. — P. 195–200.

23. Yoon G.H., Dunn M.D. Case report: subcapsular hepatic hematoma: retraction injury during laparoscopic adrenalectomy // *J. Endourol.* — 2006. — Vol. 20, N 2. — P. 127–129.

Сведения об авторах

Тюрюмина Елена Эдуардовна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики и миниинвазивной хирургии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: 8 (3952) 40-78-09; e-mail: scrrs.irk@gmail.com)

Чижова Елена Анатольевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики и миниинвазивной хирургии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН
Шантуров Виктор Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии ГБУЗ Иркутской области «Знак Почета» областной клинической больницы (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100)

Гумеров Руслан Рифович – кандидат медицинских наук, заведующий отделением ультразвуковой диагностики и миниинвазивной хирургии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

С.П. Чикотеев^{1, 2}, Е.А. Ильичева², И.К. Бойко², Т.Н. Бойко³, Л.Н. Грядасова², Н.Г. Корнилов^{1, 4}**НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ВНЕПЕЧЕНОЧНОЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССАХ В ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ**¹ ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск)² ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)³ ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница» (Иркутск)⁴ Министерство здравоохранения Иркутской области (Иркутск)

Проведено исследование гемодинамики у 199 пациентов с хроническим панкреатитом и раком поджелудочной железы, методами лучевой диагностики: УЗИ, компьютерной томографией и портальной сцинтиграфией. Ультразвуковое исследование с цветовой и энергетической доплерографией, компьютерная томография с 3D-реконструкцией дают представление о локальных гемодинамических изменениях при внепеченочной портальной гипертензии и позволяют на дооперационном этапе определить анатомо-топографическое соотношение магистральных сосудов при их вовлечении в объемное образование поджелудочной железы. Портальная сцинтиграфия с точностью 83 %, чувствительностью 62 %, специфичностью 100 % оценивает функциональное состояние коллатерального кровотока при внепеченочной портальной гипертензии.

Ключевые слова: портальная гипертензия, ультразвуковое дуплексное сканирование, компьютерная томография, портальная сцинтиграфия

NON-INVASIVE DIAGNOSTICS OF EXTRAHEPATIC PORTAL HYPERTENSION AT THE PROLIFERATIVE PROCESSES IN THE PANCREASS.P. Chikoteev^{1, 2}, E.A. Ilyicheva², I.K. Boyko², T.N. Boyko³, L.N. Gryadasova², N.G. Kornilov^{1, 4}¹ Irkutsk State Medical University, Irkutsk² Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk³ Irkutsk State Regional Clinical Hospital, Irkutsk⁴ Ministry of Health of Irkutsk region, Irkutsk

The study of hemodynamics in 199 patients with chronic pancreatitis and pancreatic cancer was performed with use of radiological diagnostics methods: ultrasound research, CT and portal scintigraphy. Ultrasound examination with color and power Doppler, CT with 3D-reconstruction give an idea of the local hemodynamic changes in extrahepatic portal hypertension and can identify preoperative anatomic and topographic relationship of great vessels in their involvement in mass lesion of the pancreas. Portal scintigraphy with accuracy 83 %, sensitivity 62 % and specificity 100 % functional condition evaluates collateral flow in extrahepatic portal hypertension.

Key words: portal hypertension, ultrasound duplex scanning, computed tomography, portal scintigraphy

ВВЕДЕНИЕ

В последние 30 лет в литературе утвердился термин «синдром внепеченочной портальной гипертензии» (СВПГ) или «вторичная внепеченочная портальная гипертензия», предложенный М.Д. Пациорой с соавт. в 1982 г. с целью выделения в особую группу пациентов с различной патологией брюшной полости, осложнившейся нарушением портальной гемодинамики. СВПГ делится на тотальную (нарушение проходимости ствола воротной вены) и сегментарную (нарушение проходимости селезеночной или верхней брыжеечной вен) формы [5]. СВПГ развивается при различной патологии верхнего этажа брюшной полости, чаще при хронических и острых панкреатитах, кистах поджелудочной железы, осложненных язвах ДПК, объемных процессах панкреатодуоденальной зоны [1, 8].

АКТУАЛЬНОСТЬ

Наличие двух приносящих и одной выносящей кровеносных систем печени при необходимости их раздельного изучения определило использование

в течение длительного времени преимущественно инвазивных методов исследования. Ангиографическое исследование, с одной стороны, позволяет получить исчерпывающую информацию об интересующей составляющей кровотока, а с другой — неизбежно несет в себе риск опасных осложнений, развивающихся при портальной гипертензии, по данным отдельных авторов, в 9,6 — 11,2 % исследований [2]. В связи с этим в последнее время показания к инвазивной диагностике портальной гипертензии все больше ограничиваются необходимостью лечебного внутрисосудистого воздействия при противопоказаниях к оперативному лечению или с целью подготовки к нему [2].

Из методов неинвазивной диагностики внепеченочной портальной гипертензии, по нашему мнению, в настоящее время наибольшего внимания заслуживают: ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС), рентгеновская компьютерная томография (КТ), портальная сцинтиграфия (ПСТ). Возможности отдельных методов лучевой диагностики и их комплекса в выявлении нарушения портального

кровообращения при пролиферативных процессах в поджелудочной железе мы хотели бы обсудить.

Операционные характеристики метода КТ-диагностики поражения ПЖ, по данным F. Campos (1995), оказались следующими: чувствительность — 100 %, специфичность — 68 %, прогностическая ценность положительного результата — 100 %, прогностическая ценность отрицательного результата — 42 % [9]. Все исследователи, имеющие опыт в использовании мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), убеждены, что метод, безусловно, превосходит все остальные, в том числе и УЗИ [3, 6]. Выполнение мультифазной МСКТ-ангиографии дает возможность оценить не только состояние паренхимы поджелудочной железы, но и перипанкреатических сосудов. В артериальную фазу отчетливо выявляется их деформация, компрессия или инвазия. В венозную (портальную) фазу визуализируются дефекты контрастирования воротной, верхней брыжеечной и селезеночной вен при вовлечении их в патологический процесс, а также взаиморасположение опухоли с конфлюенсом воротной и верхней брыжеечной вен, что важно в дооперационной диагностике рака поджелудочной железы [6, 11]. Преимуществом МСКТ является возможность проведения мультипланарных и VRT-реконструкций. Использование многоплоскостных реформаций высокого качества обеспечивает получение более точной информации на дооперационном этапе о степени сосудистой инвазии и резектабельности опухолей поджелудочной железы, а объемный рендеринг является неоценимым в случае планирования резекций сосудов и наложения обходных шунтов [7].

Современные технические параметры метода УЗДС позволяют решить следующие задачи: уточнить ангиоархитектонику паренхимы органа, установить инвазию опухоли в магистральные сосуды, выявить наличие синдрома внепеченочной портальной гипертензии с его количественной оценкой и установить специфические изменения микроциркуляторного русла, отражающие характер патологического процесса в паренхиме печени и поджелудочной железы [3, 4, 8].

Характер гемодинамических изменений при затруднении портального оттока, связанных с пролиферативными процессами в поджелудочной железе, зависит от развития механизмов компенсации нарушения портальнопеченочной гемодинамики, особенностью которых является формирование коллатералей гепатопетального и гепатофугального типа, увеличение артериальной перфузии печени, снижение артериального брыжеечного сопротивления с увеличением притока в мезентериальный бассейн, с формированием портальной гипертензии [1]. Практическое значение имеет ультразвуковая оценка распространенности пролиферативного процесса поджелудочной железы на магистральные сосуды [3] и выявление портопортальных и портосистемных коллатералей в плане оценки компенсаторных механизмов при портальной гипертензии и ее дифференциальной диагностики [1, 4]. Согласно

данным T. Kaneko et al. (2002), чувствительность, специфичность и точность доплеровского исследования в диагностике инвазии панкреатическим раком портальной вены составляла 79, 90, и 82 % соответственно (79, 100, 85 % для компьютерной томографии и 72, 81, и 75 % для ангиографии соответственно). Для диагноза инвазии висцеральных (чревной, общей печеночной, и верхней брыжеечной) артерий чувствительность, специфичность, и точность энергетической доплерографии, соответственно, были 80, 92, и 90 % (47, 88, и 73 % для КТ и 47, 100, и 80 % для ангиографии) [10].

Возможность выявления портальной гипертензии на доклинической стадии с помощью определения портосистемного шунтирования при ректальном введении этила впервые предложена H.F. Newman и I.B. Cohen в 1949 г. [12]. С появлением нуклидных препаратов и их комплексов (Na-24, NaI-131, Xe-133, 99mTcO₄, 13-NH₄, 99m-Tc-Perchnetate) метод исследования портосистемного шунтирования с помощью портальной сцинтиграфии с ректальным введением изотопов получил дальнейшее развитие. Увеличение шунтового индекса (отношение суммарной активности сердца к суммарной активности печени за период от момента введения до рециркуляции, выраженное в процентах) отмечалось при развитии портосистемного шунтирования [13].

Вовлечение магистральных вен портальной зоны в патологический процесс определяет развитие нарушений портальной гемодинамики, закономерности изменения которых недостаточно изучены при указанной патологии, а комплексное использование ультразвукового дуплексного сканирования магистральных сосудов, КТ, ПСГ с ректальным введением изотопов до настоящего времени не нашло применения для диагностики СВПГ, что и послужило основанием для нашего исследования.

Целью данной работы является изучение возможностей неинвазивных методов лучевой диагностики синдрома внепеченочной портальной гипертензии при очаговых и диффузных поражениях поджелудочной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положены результаты исследования гемодинамики при раке поджелудочной железы и хроническом панкреатите у 199 больных. Оценку гемодинамики портальной зоны проводили методами дуплексного сканирования и портальной сцинтиграфии (ПСГ). Ультразвуковое исследование сосудов портальной зоны проводилось на аппаратах «Quantum 2000» Siemens, IU22 Philips методом ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) с использованием конвексных датчиков 3,5–5 МГц. Основные параметры УЗДС включали: диаметр сосуда, максимальную систолическую скорость кровотока, минимальную диастолическую скорость кровотока, усредненную по времени среднюю скорость кровотока, объемную скорость кровотока, резистивный индекс (RI), пульсацион-

ный индекс (PI). Доплеровский перфузионный индекс рассчитывался как отношение артериального печеночного к общему кровотоку печени. Полученные показатели кровотока сравнивались и анализировались в группах пациентов с новообразованиями поджелудочной железы и хроническим панкреатитом. Портальная сцинтиграфия выполнялась на гамма-камере MULTISPECT-II и DIACAM Siemens с компьютерной системой обработки данных ICON. Для дооперационной количественной оценки портосистемного шунтирования мы использовали сцинтиграфию с ректальным введением изотопов по методике S. Shiomi с соавт. (1988). Обработка результатов производилась в программе «Timeactivity curves». HL-коэффициент вычисляли по формуле: $H / [H + L]$, где H — сумма сцинтилляций зоны сердца; L — сумма сцинтилляций в зоне печени, подсчитанных за период времени, равный 24 секундам с момента регистрации изображения печени или сердца. HL-коэффициент, выраженный в %, тождественен шунтовому индексу (степени портосистемного шунтирования). Величина HL рассчитывалась после предварительной оценки графического отображения полученных результатов. Рентгеновская компьютерная томография выполнялась на мультиспиральном 16-срезовом томографе «Somatom Sensation» Siemens как в нативном режиме, так и с контрастным усилением. Контрастирование использовалось в двух вариантах: пероральное и внутривенное. При нативном исследовании оценивали форму, величину, структуру печени и поджелудочной железы, её взаимоотношение с окружающими органами и тканями, диаметр портальной вены, диаметр селезеночной вены, наличие коллатералей. Оценивали денситометрические показатели структур печени и поджелудочной железы как в нативном варианте, так и с применением методики внутривенного усиления (урографии, верографии, омнипак, ультравист из расчета 1 мл/кг массы тела пациента), с введением контраста как в/в, так и болюсно, автоматическим иньектором, последующим трехмерным анализом изображений в MPR-, MIP- и VRT-реконструкциях.

Анализ результатов представлен методами вариационной и непараметрической статистики с использованием многофакторного нелинейного анализа. Для оценки эффективности диагностических исследований вычисляли чувствительность, специфичность, точность, прогностичность положительного и отрицательного результата.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ультразвуковые признаки внепеченочной портальной гипертензии в виде компрессии одной из магистральных вен портальной зоны с визуализацией турбулентного кровотока установлены у 68 (34,2 %) пациентов, в 10 (5,0 %) случаях внепеченочная портальная гипертензия была обусловлена тромбозом вен портальной зоны.

Непосредственными эхографическими признаками компрессии вены объемным процессом являлись: локальное уменьшение диаметра сосуда

в зоне сдавления и расширение дистальной части сосуда. При исследовании зоны локального сужения выделялся высокоскоростной доплеровский спектр с признаками турбулентного кровотока, который является характерным доплерографическим признаком компрессии сосуда (рис. 3а, б). В дистальной постстенотической части сосуда отмечалось снижение линейной скорости кровотока. В режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) в месте компрессии регистрировался высокоскоростной турбулентный кровоток с изменением цветового паттерна.

Ультразвуковыми критериями тромбоза воротной вены (ВВ) являлись: наличие неоднородных эхоструктур в просвете сосуда, увеличение его диаметра, наличие дополнительных трубчатых образований по ходу ВВ с лоцируемым гепатопортальным кровотоком (портопортальные коллатерали) и увеличение диаметра верхней брыжеечной и селезеночной вен (рис. 1). При окклюзионном тромбозе ВВ и ее притоков в режиме дуплексного сканирования внутри просвета сосуда доплеровские сигналы отсутствовали. В случае неокклюзивного тромбоза в остаточном просвете между тромбом и стенкой вены выявлялся турбулентный кровоток (рис. 2).

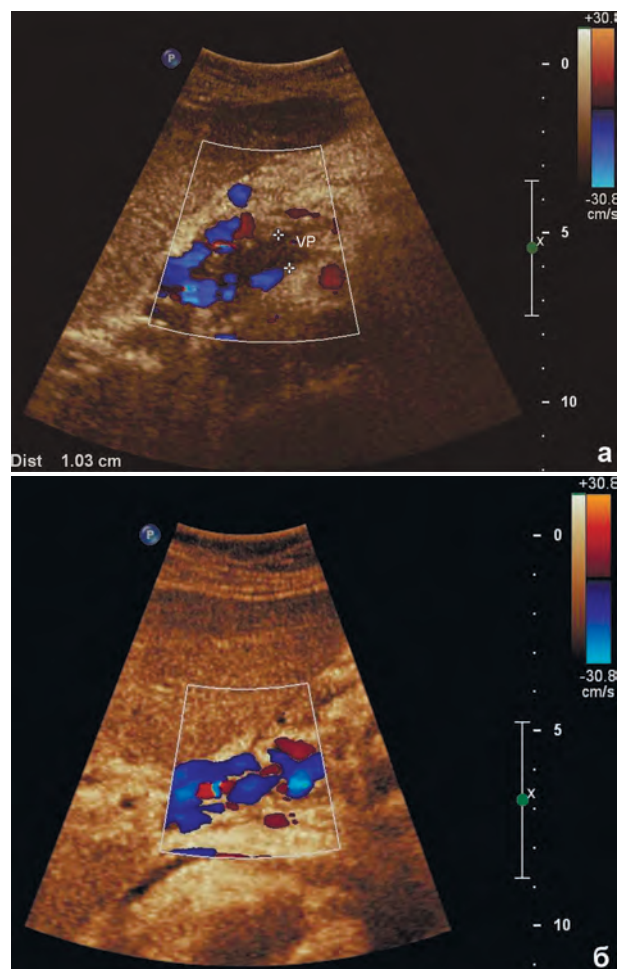


Рис. 1. Эхографическая картина окклюзивного тромбоза воротной вены: а – режим ЦДК, в просвете воротной вены (VP) кровотока не лоцируется; б – визуализируются porto-портальные коллатерали по ходу воротной вены.

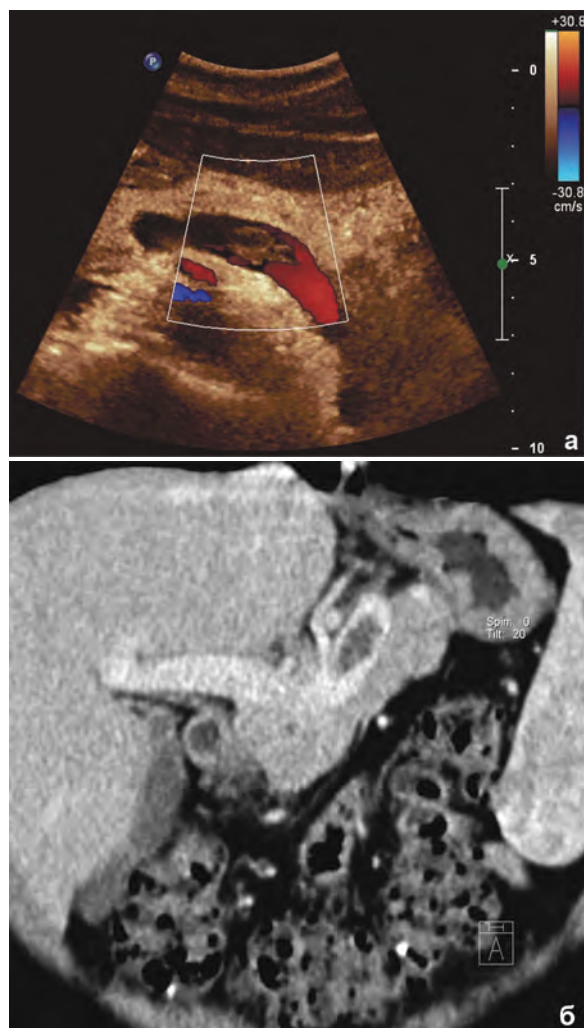


Рис. 2. Неокклюзивный тромбоз селезеночной вены: **а** – режим ЦДК, в просвете селезеночной вены визуализируется тромб, кровоток определяется в остаточном пристеночном пространстве; **б** – МСКТ, неокклюзивный тромб селезеночной вены (исследование с болюсным контрастным усилением, венозная фаза, МРР-реконструкция).

Оценка коллатерального кровотока произведена 189 больным. Коллатеральный кровоток установлен у 83 (44 %) больных. При наличии коллатералей у 72 (87 %) пациентов визуализирована ВВ, у 66 (79 %) – верхняя брыжеечная, у 65 (78 %) – селезеночная. Ламинарный характер кровотока по воротной, верхней брыжеечной и СВ визуализирован в 14 (17 %) наблюдениях. Наличие турбулентного кровотока по одной из магистральных вен установлено в 42 (51 %) наблюдениях, облитерация просвета одной из вен – в 8 (10 %). Не визуализировали коллатерали в 106 (56 %) наблюдениях. При отсутствии визуализации коллатералей у 95 (89,6 %) пациентов визуализирована ВБВ, у 96 (90,5 %) – верхняя брыжеечная, у 105 (99,1 %) – селезеночная.

Определяющими факторами развития коллатерального кровотока, выявленного методом УЗДС, являлись окклюзия просвета магистральной вены либо наличие турбулентного кровотока по воротной, верхней брыжеечной, селезеночной вене ($p < 0,05$; критерий χ^2). Влияние нарушения оттока по верхней брыжеечной вене на развитие

коллатерального кровотока более выражено, чем по селезеночной ($n = 155$; $p = 0,00023$).

Сравнительная оценка показателей портальной гемодинамики при наличии или отсутствии коллатералей показала, что при развитии коллатералей отмечено значимое увеличение диаметров селезеночной и верхней брыжеечной вен, объемного кровотока по печеночной артерии и доплеровского перфузионного индекса. При этом объемный кровоток по воротной вене не различался при наличии или отсутствии коллатералей ($p > 0,98$), что свидетельствует об артериализации печени при развитии коллатерального кровообращения не за счет дефицита венозного притока к печени, а из-за избытка артериальной составляющей. Формирование коллатерального оттока из бассейна селезеночной и верхней брыжеечной вен при новообразованиях ПЖ и хроническом панкреатите определяется развитием внепеченочной портальной гипертензии. Увеличение размеров головки ПЖ вызывает развитие коллатерального кровотока через селезеночный бассейн ($n = 131$; $p = 0,000001$). При увеличении размеров тела ПЖ коллатеральный кровоток развивается преимущественно в бассейне ВБВ ($n = 115$; $p = 0,00001$).

Коллатерали визуализировали при шунтовом индексе 29 (12–71) % ($n = 44$), не выявляли коллатерального кровотока при индексе 14 (12–27) % ($n = 52$); p (Манна – Уитни) = 0,02.

Компьютерная томография проведена 80 (91 %) из 88 больных, диагноз экзокринного рака ПЖ у которых был подтвержден данными морфологического исследования. Спиральная компьютерная томография с внутривенным усилением и мультифазная МСКТ-ангиография позволяла не только точно локализовать опухолевый процесс, но и оценить степень инвазии в перипанкреатические сосуды, оценить риск и возможность оперативного вмешательства. При определении резектабельности сосудов для установления взаимоотношения опухоли с прилежащими артериями и венами особую ценность представляло построение трехмерных реконструкций, на которых отчетливо видна анатомия и топография магистральных сосудов при вовлечении в объемное образование чревного ствола, воротной, верхней брыжеечной вен (рис. 3). Для артерий характерным признаком инвазии являлось их локальное сужение, деформация и неровность контура, для вен специфическим признаком вовлечения их в опухолевый процесс считалось отсутствие контрастирования и циркулярное сужение. Также обращалось внимание на взаиморасположение опухоли с конfluence воротной и верхней брыжеечной вен.

Вдооперационной диагностике СВПГ портальная сцинтиграфия не дает представления о локальных гемодинамических изменениях при внепеченочной портальной гипертензии, но позволяет количественно оценить степень портосистемного шунтирования. На рис. 4а представлена портосцинтиграмма пациента, страдающего раком головки ПЖ, верхняя кривая отображает скорость накопления технеция в зоне печени, нижняя – в зоне сердца. На рис. 4б представлен общий вид портосцинтиграммы пациента

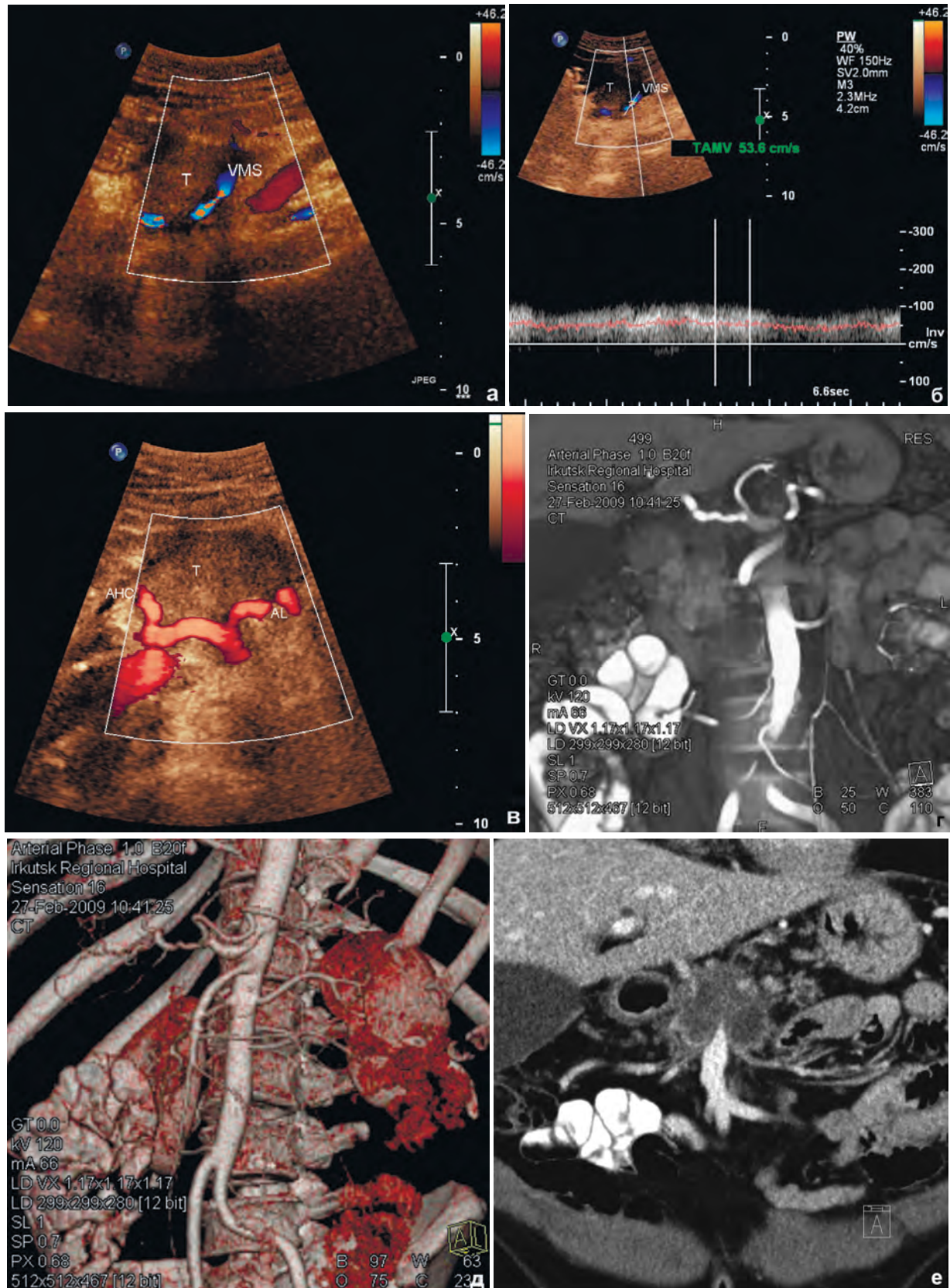


Рис. 3. Опухоль в области перешейка поджелудочной железы с инвазией в верхнюю брыжеечную вену, общую печеночную артерию. Ультразвуковая сканограмма: **а** – экстравазальная компрессия опухолью (Т) верхней брыжеечной вены (VMS) в режиме ЦДК; **б** – спектрограмма кровотока в месте локального сужения верхней брыжеечной вены; **в** – общая печеночная артерия (AHC) в структуре опухоли, отмечается деформация селезеночной артерии (AL), режим энергетического картирования. МСКТ-исследование с болюсным контрастным усилением, артериальная фаза: **г** – MPR реконструкция, видна деформация и раздвигание общей печеночной, селезеночной артерий объемным образованием; **д** – VRT-реконструкция, отчетливо визуализируются неравномерное сужение, деформация печеночной артерии; **е** – венозная фаза, MPR-реконструкция, инвазия – наличие концентрически суженного просвета – верхней брыжеечной вены.

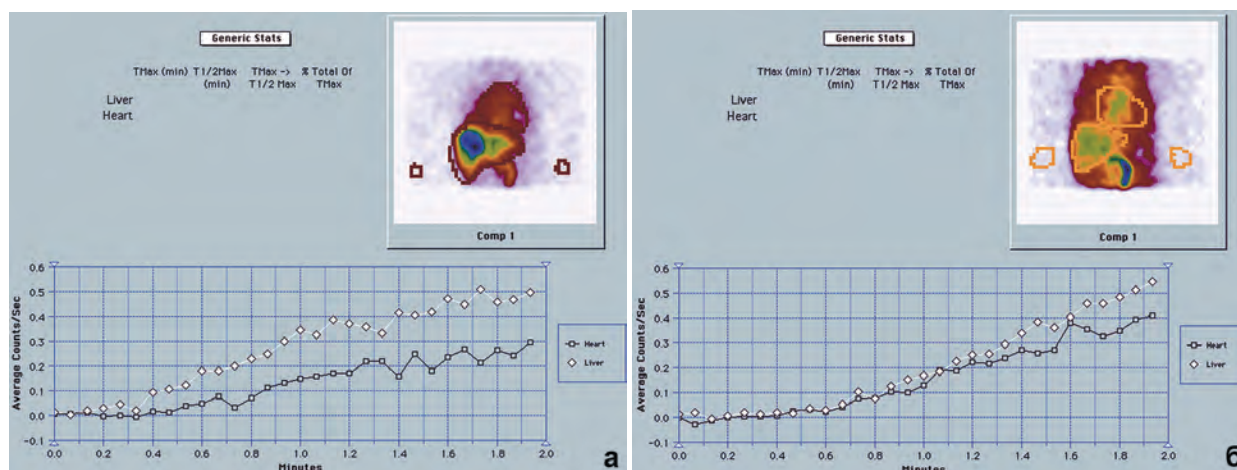


Рис. 4. Графическое отображение результата портальной скintiграфии: **а** – при раке головки поджелудочной железы (HL = 0,12); **б** – при раке поджелудочной железы с вовлечением в патологический процесс перешейка (HL = 1,0).

при раке ПЖ с поражением перешейка, верхняя кривая — скорость накопления технеция в сердце.

Безопасность прекращения магистрального кровотока по воротной вене определялась интраоперационно, по данным портоманометрии. Градиент портального давления в условиях радикального хирургического лечения более 200 мм вод. ст. после сдавления воротной вены считали проявлением слабого развития коллатерального кровотока, не позволяющим выполнять сосудистый этап без обходного венозного шунтирования. Градиент портального давления, отражающий функциональное состояние коллатерального кровотока, имел тесную линейную зависимость от коэффициента портосистемного шунтирования. В соответствии с установленной зависимостью величина портального давления может быть вычислена по формуле: Портальное давление = $92 + (181 \times HL) (\pm 83)$ мм вод. ст. В соответствии с представленной регрессией ($R = 0,46$; $RI = 0,21$; $p < 0,03$), повышение индекса портосистемного шунтирования более 0,45 ($HL > 0,45$) можно считать установленным критерием портальной гипертензии при рассматриваемой патологии.

Для определения индекса портосистемного шунтирования, прогностически значимого для развития коллатерального кровотока, способного компенсировать градиент портального давления при прекращении магистрального портального оттока при новообразованиях ПЖ и ХП, установленная зависимость преобразована. В соответствии с представленной зависимостью ($R = 0,76$; $RI = 0,57$; $p < 0,003$) величина градиента портального давления может быть рассчитана по формуле: Градиент портального давления = $332 - (335 \times HL) (\pm 74)$. В соответствии с представленной регрессией, при градиенте портального давления 200 мм вод. ст. индекс портосистемного шунтирования составил $0,37 \pm 0,17$ (0,20 – 0,54). Повышение индекса портосистемного шунтирования $HL > 0,37$ можно считать установленным критерием адаптации портальной гемодинамики к прекращению магистрального венозного оттока при рассматриваемой патологии. Установленная зависимость позволяет неин-

вазивным методом до операции прогнозировать градиент портального давления при прекращении магистрального кровотока по воротной и верхней брыжеечной венам. Портальная гипертензия по данным портальной скintiграфии установлена у 22 % больных, функциональная недостаточность коллатерального кровотока в отношении предотвращения острой венозной конгестии мезентериального бассейна — у 73 % больных. Операционные характеристики метода неинвазивной оценки адаптации портальной гемодинамики к прекращению магистрального портального кровотока при новообразованиях ПЖ и ХП составили: точность — 83 %, чувствительность — 62 %, специфичность — 100 %, ПЦПР — 100 %, ПЦОР — 77 %.

Безусловно, важным в практическом отношении является вопрос о возможности оценки на дооперационном этапе характера образования поджелудочной железы, взаимоотношений структур обследуемой области с сосудами, непосредственно огибающими образование, развития коллатерального кровотока, не позволяющим выполнять сосудистый этап без обходного венозного шунтирования, что во многом может определить лечебную тактику.

Выявленные особенности изменения портальной гемодинамики при раке поджелудочной железы и хроническом пролиферативном ее воспалении, послужили основанием для создания диагностических критериев: критерий СВПГ при хроническом панкреатите, критерий адаптации портальной гемодинамики при новообразованиях поджелудочной железы, критериев выбора хирургической тактики у указанной группы пациентов.

В результате проведенного анализа установлено, что СВПГ развивается в 22 ± 8 % наблюдений. Комплексное лучевое исследование, включающее УЗДС и МСКТ, взаимно дополняя друг друга, дает представление о локальных гемодинамических изменениях при внепеченочной портальной гипертензии и позволяет на дооперационном этапе определить анатомо-топографическое соотношение магистральных сосудов при вовлечении в объемное образование поджелудочной железы.

При новообразованиях ПЖ при возможности радикального хирургического лечения адаптация портальной гемодинамики к прекращению магистрального портального оттока развивается в 15 (5–40 %) наблюдений.

Портальная сцинтиграфия оказалась объективным методом изучения портального давления и функционального состояния коллатерального кровотока. Критерием достаточного развития коллатералей для безопасного прекращения портального оттока установлено значение шунтового коэффициента $HL > 0,37$. При новообразованиях ПЖ шунтовый индекс оказался одним из факторов, определяющих различный характер хирургического вмешательства. При радикальном хирургическом лечении новообразований ПЖ среднее значение шунтового коэффициента минимально. Радикальное хирургическое вмешательство оказалось выполнимым при шунтовом индексе $0,31 (\pm 0,24)$. Значение шунтового индекса $> 0,55$ ($HL > 0,55$) можно рассматривать критерием нерезектабельности опухоли.

Разработанные на основе выявленных закономерностей критерии неинвазивной диагностики портальной гипертензии, градиента портального давления при прекращении магистрального портального оттока, позволяют с точностью, соответственно, 81 % и 83 % решать клинические задачи и планировать хирургическую тактику.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование неинвазивных методов лучевой диагностики при новообразованиях ПЖ и ХП позволяет без риска угрозы для состояния пациента оценить характер патологического процесса, распространенность и вовлечение в него артерий и вен портальной зоны, порто-печеночного бассейна, функциональное состояние этого бассейна, на основании чего планировать дальнейшую хирургическую тактику у указанной группы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ильичева Е.А. Морфофункциональное обоснование хирургической тактики при новообразованиях поджелудочной железы и хроническом панкреатите: дис. ... докт. мед. наук. — Иркутск, 2004. — 298 с.
2. Каримов Ш.И., Ахтаев А.Р., Ким В.Ф. и др. Осложнения чрескожных чреспеченочных эндоваскулярных вмешательств у больных портальной гипертензией // Хирургия. — 1996. № 6. — С. 82–86.

Сведения об авторах

Чикотеев Сергей Павлович – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии ГОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, ведущий научный сотрудник лаборатории реконструктивной хирургии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

Ильичева Елена Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая научным отделом клинической хирургии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; тел.: 8 (3952) 40-78-28; e-mail: lena_isi@mail.ru)

Бойко Игорь Кимович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики и миниинвазивной хирургии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; e-mail: ikboyko@yandex.ru)

Бойко Татьяна Николаевна – кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог отделения КТ и МРТ ГБУЗ «Иркутская государственная ордена «Знак Почета» областная клиническая больница» (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100)

Грядасова Лариса Николаевна – младший научный сотрудник лаборатории радионуклидной диагностики ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100)

Корнилов Николай Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор, министр здравоохранения Иркутской области, профессор кафедры госпитальной хирургии ГОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (664003, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 29)

3. Кубышкин В.А., Вишневецкий В.А. Рак поджелудочной железы. — М.: ИД Медпрактика-М, 2003. — 386 с.

4. Кунцевич Г.И., Скуба Н.Д., Щербаков С.В. и др. Корреляция ультразвуковых и морфометрических методов исследования в оценке кровоснабжения поджелудочной железы при хроническом панкреатите и раке поджелудочной железы // Ультразвуковая диагностика. — 1998. — № 4. — С. 20–27.

5. Пациора М.Д., Ерамишанцев А.К., Семенов В.С., Медник Г.И. Этиология и терминология внепеченочной портальной гипертензии // Хирургия. — 1982. — № 11. — С. 3–8.

6. Пугачева О.Г., Кармазановский Г.Г. Перспективы компьютерно-томографической диагностики рака поджелудочной железы (обзор зарубежной литературы) // Медицинская визуализация. — 2008. — № 3. — С. 84–93.

7. Федоров В.Д., Кармазановский Г.Г., Гузеева Е.Б., Цвиркун В.В. Виртуальное хирургическое моделирование на основе данных компьютерной томографии. — М.: Издательский дом Видар-М, 2003. — 184 с.

8. Чикотеев С.П., Ильичева Е.А., Корнилов Н.Г. Панкреатодуоденальная резекция. — Иркутск, 2006. — 248 с.

9. Campos-Campos F., Ayala Lopez E.A., Velazquez Garcia A. Dynamic high contrast computed tomography in the diagnosis of pancreatic necrosis // Rev. Gastroenterol. Mex. — 1995. — Vol. 60, N 3. — P. 149–153.

10. Kaneko T., Kimata H., Sugimoto H. et al. Power Doppler ultrasonography for the assessment of vascular invasion by pancreatic cancer // Pancreatol. — 2002. — Vol. 2. — P. 61–69.

11. McNulty N.J., Francis I.R., Platt J.F. et al. Multi-Detector Row Helical CT of the Pancreas: Effect of contrast-enhanced multiphasic imaging on enhancement of the pancreas, peripancreatic vasculature, and pancreatic adenocarcinoma // Radiology. — 2001. — Vol. 220. — P. 971–1002.

12. Newman H.F., Cohen I.B. Estimation of the portal circulation time in man // The J. Labor. Clin. Med. — 1949. — Vol. 34, N 5. — P. 674–676.

13. Shiomi S., Kuroki T., Kurai O. et al. Portal circulation by technetium-99m pertechnetate per-portal portal scintigraphy // J. Nucl. Med. — 1988. — Vol. 29, N 4. — P. 460–465.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 614.9-036:616.981.558, 616-078

О.А. Носкова ¹, Т.Ю. Загоскина ¹, Е.Н. Субычева ¹, Е.Ю. Марков ¹,
С.Е. Лекомцева ², О.Б. Бодрых ³, С.В. Балахонов ¹КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ
ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ БОТУЛИЗМА В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ¹ ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт
Сибири и Дальнего Востока» (Иркутск)² Управление Роспотребнадзора по Иркутской области (Иркутск)³ ФБУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Иркутской области (Иркутск)

Иркутская область является одним из регионов, где практически ежегодно регистрируются случаи заболевания ботулизмом. Проанализирована заболеваемость ботулизмом в области за десятилетний период (с 2002 г.), выявлены клинико-эпидемиологические особенности ее проявления на современном этапе. Заболеваемость проявлялась в виде доминирующего числа спорадических случаев (81,9 %). В структуре пищевых отравлений в Иркутской области доля ботулизма с 2006 г. составляет 100 %. Значительную роль в качестве факторов передачи инфекции играет употребление в пищу рыбы непромышленного изготовления, преимущественно копченого или соленого байкальского омуля (90,9 %). В 30 % случаев пострадавшие приобретали рыбу частных лиц в неустановленных местах торговли, 60 % употребляли рыбу собственного посола. Ботулизм в Иркутской области регистрируется чаще всего с июля по ноябрь с пиками в июле (58,3 %) и сентябре (20,8 %), что связано с активизацией продаж рыбной продукции непромышленного изготовления в сочетании с неблагоприятными условиями хранения данных пищевых продуктов. Ботулизм встречается в различных возрастных группах с преобладанием возрастной категории 30–49 лет (47,8 %). Наиболее часто поражается социально активное трудоспособное население (72,3 %), что увеличивает социальную значимость заболевания. Регистрировались в основном среднетяжелые (56,5 %) и тяжелые (34,8 %) формы заболевания. Первичный симптомокомплекс проявлялся в двух вариантах – диспепсическо-паралитическом и офтальмоплегическом.

При анализе этиологической структуры заболеваемости ботулизмом установлено, что ведущая роль в возникновении заболеваний на территории Иркутской области принадлежит ботулотоксину типа E (73,9 %). Исследования клинического материала и пищевых продуктов на наличие ботулотоксина проводились параллельно стандартным методом в реакции биологической нейтрализации токсина на белых мышах по общепринятой схеме и методом дот-иммуноанализа с применением разработанной нами тест-системы. Проведена оценка возможности применения в лабораторной диагностике ботулизма дот-иммуноанализа, как экспресс-метода, обладающего высокой специфичностью, чувствительностью и простотой постановки.

Ключевые слова: ботулизм, эпидемиология, лабораторная диагностика, дот-иммуноанализ

CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL FEATURES AND IMPROVEMENT
OF BOTULISM LABORATORY DIAGNOSTICS IN IRKUTSK REGIONО.А. Noskova ¹, T.Yu. Zagoskina ¹, E.N. Subycheva ¹, E.Yu. Markov ¹, S.E. Lekomtseva ²,
O.B. Bodrykh ³, S.V. Balakhonov ¹¹ Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East (Irkutsk)² Administration of Rospotrebnadzor in Irkutsk Region (Irkutsk)³ Center of Hygiene and Epidemiology in Irkutsk Region (Irkutsk)

Irkutsk Region is one of the Russian Regions where botulism cases are registered yearly. Botulism morbidity in Irkutsk Region is analysed for the ten-year period (since 2002); its clinical-epidemiological features are revealed at the present stage. Sporadic cases of botulism are dominated (81,9 %). From 2006 in Irkutsk Region botulism share makes 100 % in food poisoning number. A considerable role in the infection transmission plays consumption of fish, mainly smoked or salty Baikal omul (90,9 %). In 30 % of cases injured people purchased fish at private persons in unascertained trade places, 60 % of patients ate own salting fish. In Irkutsk Region botulism is registered more often from July till November with peaks in July (58,3 %) and September (20,8 %) that is connected with activation of unprofitable fabricated fish selling in combination with adverse conditions of this foodstuff storage. Botulism affects various age groups of population with prevalence of the age category 30–49 years old (47,8 %). Socially active able-bodied population (72,3 %) is most often affected that increases the social importance of the disease. Mainly, moderate severe (56,5 %) and severe (34,8 %) disease forms were registered. Primary symptoms include two variants – dyspeptically-paralytic and ophthalmologic-neurological forms.

Analysis of botulism etiological structure showed that the leading part in the disease occurrence in Irkutsk Region belonged to botulinum type E (73,9 %). Clinical material and foodstuff testing to botulinum toxin presence was conducted in parallel by the standard reaction of biological toxin neutralisation in white mice and dot-immunoanalysis with application of the test system that we have developed. Possibility of dot-immunoassay application in laboratory diagnostics of botulism is estimated as the express method with high specificity, sensitivity and simplicity.

Key words: botulism, epidemiology, laboratory diagnostics, dot-immunoassay

Ботулизм занимает особое место среди инфекционных заболеваний в силу полиморфизма клинических проявлений, тяжести течения и особенностей распространения. Широкое использование домашнего консервирования, соление, копчение рыбы и мясных продуктов без соблюдения соответствующих технологий влияет на интенсивность эпидемических проявлений данной инфекции. Заражение людей происходит преимущественно в результате употребления в пищу продуктов, содержащих ботулотоксины и самих возбудителей *Clostridium botulinum*. Течение и исходы заболевания определяются выраженностью клинических симптомов и своевременностью проведения специфической терапии. Чаще ботулизм протекает тяжело, летальность варьирует от 20 до 70 % [5, 7]. Диагностика ботулизма проводится на основании клинических, эпидемиологических и лабораторных данных. Применяемые в настоящее время методы лабораторной диагностики ботулизма трудоемки, затратны и требуют создания особых условий проведения анализа или использования специального дорогостоящего оборудования [3].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявление клинико-эпидемиологических особенностей ботулизма на территории Иркутской области. Оценка возможности применения метода дот-иммуноанализа (ДИА) в лабораторной диагностике ботулизма.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы архивные материалы Управления Роспотребнадзора по Иркутской области о случаях заболеваемости ботулизмом в регионе за 10 лет (2002–2011 гг.). Результаты исследования были оценены согласно общепринятым методам статистического анализа.

Исследования клинического материала и пищевых продуктов на наличие ботулотоксина

проводились параллельно стандартным методом в реакции биологической нейтрализации токсина на белых мышах (РБНТ) по общепринятой схеме и методом дот-иммуноанализа (сэндвич вариант), включающим адсорбцию исследуемого материала, содержащего ботулотоксин, на нитроцеллюлозном мембранном фильтре, нагруженном противоботулиническими антителами, блокирование свободных участков связывания раствором инертного белка, детекцию адсорбированного токсина с помощью специфических антител, меченных наночастицами коллоидного серебра, визуализацию результатов раствором проявителя [1, 6]. В качестве источника антител использовали коммерческие диагностические противоботулинические поливалентные и моноспецифические сыворотки типов А, В и Е [2].

Пробы, содержащие токсин, проявлялись на мембране в местах нанесения образцов в виде темно-серых пятен. В качестве отрицательных контролей использовались объекты окружающей среды (земля), пищевые продукты (рыба горячего копчения и свежая), клинический материал (рвотные массы, промывные воды желудка больного с диагнозом «дизентерия») и разводящая жидкость. В отрицательных контролях и материале, не содержащем ботулинический токсин, окрашивания пятен не происходило, что свидетельствовало о специфичности разработанной тест-системы [2]. Время проведения анализа составляло 2,5–3 часа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Иркутская область является территорией риска для возникновения заболеваний ботулизма и эпидемических проявлений различной интенсивности. Акватория озера Байкал отличается своеобразием природных и ландшафтных характеристик, экологических условий и социальных особенностей водопользования, благоприятствующих сохранению возбудителя этой инфекции.



Рис. 1. Динамика заболеваемости ботулизмом в Иркутской области (2002–2011 гг.).

Доля ботулизма в структуре пищевых отравлений в Иркутской области составляла в разные годы (2002 – 2011 гг.) от 50,0 % в 2004 г. до 100 % в 2006 – 2010 гг. Всего за анализируемый период зарегистрировано 38 случаев ботулизма с числом пострадавших 56 человек. В последние годы наблюдается тенденция к снижению заболеваемости ботулизмом (рис. 1).

Число заболевших за последние пять лет снизилось в сравнении с предыдущей пятилеткой (2002 – 2006 гг.) в 1,8 раза. Заболеваемость проявлялась в виде доминирующего числа спорадических случаев (81,9 %). В середине июля 2008 г. в с. Иваническое Аларского района был зарегистрирован групповой случай заболевания ботулизмом, когда в течение суток заболело 12 человек. Заболевания были связаны с употреблением соленого и копченого байкальского омуля, приобретенного на частном рынке п. Култук Слюдянского района. Один случай закончился летальным исходом. Ботулизм отличается выраженной территориальная неравномерность. Случаи заболеваний регистрируются в Слюдянском, Аларском, Иркутском, Усолье-Сибирском районах, г.г. Иркутске, Ангарске, Братске – районах, традиционно связанных с промыслом, в т.ч. браконьерским, и непромышленной переработкой рыбы, выловленной во внутренних водоемах. Рыба приобреталась пострадавшими в основном у случайных лиц в несанкционированных местах торговли (в п.п. Листвянка, Култук, Еланцы, на железнодорожных вокзалах).

Анализ причин возникновения ботулизма за последние годы свидетельствует о том, что доминирующую роль в качестве факторов передачи инфекции играет употребление в пищу рыбы, пораженной *Cl. botulinum* (95,6 %) – преимущественно копченого или соленого байкальского омуля (90,9 %). Доля прочих причин (употребление соленых грибов) составила лишь 4,4 %. Среди пострадавших, употреблявших рыбу, 30 % приобретали ее у частных лиц в неустановленных местах торговли, 60 % пострадавших употребляли рыбу собственного посола, 10 % употребляли рыбу, приобретенную в торговой сети.

Ботулизм не имеет четко выраженной сезонности в силу многофакторности причин заболеваемости, регистрируется преимущественно с июля по ноябрь с пиками в июле (58,3 %) и сентябре (20,8 %), что связано с активизацией продаж рыбной продукции непромышленного изготовления в сочетании с неблагоприятными условиями хранения данных пищевых продуктов.

Ботулизм встречается в различных возрастных группах, но наибольшая доля заболеваний в Иркутской области (47,8 %) пришлось на возрастную категорию 30 – 49 лет. Наиболее часто поражается социально активное трудоспособное население (72,3 %), что увеличивает социальную значимость заболевания. В структуре заболеваемости городские жители занимают 43,5 %. Половой состав не выявил преимуществ поражений, мужчины составили 52,2 %, женщины – 47,8 %.

Инкубационный период в 27,3 % случаев длился менее 12 часов, в 68,2 % – от 12 до 24 часов, и бо-

лее 24 часов – в 4,5 %. За медицинской помощью в первые сутки от начала заболевания обратились только 45,5 % заболевших, в течение 24 – 48 часов – 45,5 % больных и на третьи и более сутки – 9,0 %. Госпитализация заболевших осуществлялась своевременно в 90,9 % – в день обращения в медицинское учреждение и подозрения на заболевание ботулизмом. Диагноз ботулизма в 95,5 % случаев устанавливался в первые сутки обращения за медицинской помощью на основании клинико-эпидемиологических данных.

Первичный симптомокомплекс проявлялся в двух вариантах – диспепсически-паралитическом и офтальмоплегическом. Диспепсические проявления в начальном периоде заболеваний носили кратковременный характер вследствие развития в последующем атонии желудочно-кишечного тракта. Тошнота, рвота отмечались у $60,9 \pm 13,0$ % больных, боли в животе – у $39,1 \pm 16,3$ %, жидкий стул – у $26,1 \pm 17,9$ %. Треть случаев сопровождалась кратковременным повышением температуры до субфебрильных цифр. Поражения нервной системы (глазодвигательные и бульбарные нарушения различной степени выраженности) появлялись либо одновременно с общетоксическими явлениями, либо присоединялись позже. У большинства больных ($73,9 \pm 10,6$ %) отмечалась сухость слизистых оболочек. Расстройства глотания (чувство «комка» в гортани, затруднение при глотании твердой пищи, жидкости) отмечали $69,6 \pm 11,5$ % заболевших, изменения голоса (охриплость, гнусавость) – $65,2 \pm 12,3$ %. Нарушения со стороны зрения в виде потери четкости изображения предметов, «тумана», двоения перед глазами отмечали в первые сутки $87,0 \pm 7,5$ % больных. Миастенический синдром в виде прогрессирующей мышечной слабости отмечался у $91,3 \pm 6,1$ % заболевших, явления дыхательной недостаточности – у 13,0 % больных в основном с тяжелым течением заболевания. Ранние клинические проявления заболевания (первые сутки болезни) представлены в таблице 1.

Таблица 1
Клинические проявления начального периода ботулизма (в % $\pm$ m; n = 23)

Симптомы заболевания	Количество больных	
	абс.	% $\pm$ m
мышечная слабость	21	$91,3 \pm 6,1$
субфебрильная температура	7	$30,4 \pm 17,4$
головокружение	9	$39,1 \pm 16,3$
расстройство зрения	20	$87,0 \pm 7,5$
затруднение глотания	16	$69,6 \pm 11,5$
изменение голоса	15	$65,2 \pm 12,3$
сухость во рту	17	$73,9 \pm 10,6$
боли в животе	9	$39,1 \pm 16,3$
жидкий стул	6	$26,1 \pm 17,9$
тошнота	14	$60,9 \pm 13,0$
рвота	14	$60,9 \pm 13,0$

Регистрировались преимущественно средне-тяжелые (56,5 %) и тяжелые (34,8 %) формы заболевания.

За исследуемый период при проведении лабораторной диагностики в РБНТ установлен токсин возбудителя ботулизма у 86,4 % пациентов. При исследовании клинического материала наибольшее количество положительных результатов отмечено в промывных водах желудка (20,0 %) и крови (14,2 %). При анализе этиологической структуры заболеваемости ботулизмом установлено, что ведущая роль в возникновении заболеваний на территории Иркутской области принадлежит ботулотоксину типа Е (73,9 %), что характерно для проявлений «рыбного ботулизма» [7]. На долю токсина типа В (выявлен в соленых грибах) приходится лишь 4,4 %, в 21,7 % случаев тип токсина не установлен.

Методом дот-иммуноанализа проведено исследование 17 образцов клинического материала (кровь, промывные воды, моча, рвотные массы) от 7 больных, а также пробы пищевых остатков. Нами отмечено, что положительные результаты исследованных пищевых продуктов, клинического материала от больных людей, полученными в реакции биологической нейтрализации токсина на белых мышах, полностью совпадали с аналогичными результатами в ДИА, что подтверждает эффективность и специфичность используемой тест – системы (табл. 2).

Полученные данные показали, что сыворотки крови больных №№ 4 и 5 в РБНТ были отрицательными, несмотря на то, что остальной клинический материал (рвотные массы и промывные воды желудка) от тех же людей был положительным. В ДИА

все исследованные образцы дали положительный результат. На наш взгляд, это объясняется тем, что при тяжелом течении ботулизма больным в стационаре в экстренном порядке вводилась лечебная противоботулиническая сыворотка, при этом, находящийся в крови токсин частично нейтрализовался противоботулиническими антителами введенной сыворотки, и концентрация свободного ботулотоксина была очень низкой. Положительный результат в дот-иммуноанализе свидетельствовал о возможности обнаружения ботулотоксина в крови в составе циркулирующих иммунных комплексов, что повышает диагностическую ценность метода. При исследовании содержимого желудка больного № 2 отрицательный результат РБНТ объяснялся, по всей видимости, низким содержанием токсина на момент взятия материала.

Достоинством разработанной нами тест-системы для ДИА является высокая чувствительность, позволяющая обнаруживать следовые количества ботулотоксина в клиническом материале от больных людей. Быстрота выдачи ответа в ДИА, простота постановки реакции и отсутствие необходимости использования дорогостоящего оборудования и лабораторных животных делает применение данного метода перспективным для практического здравоохранения. Возможность экспресс-диагностики ботулизма методом дот-иммуноанализа в первые часы заболевания является основой ранней диагностики заболевания и своевременности назначения специфической терапии.

Таким образом, анализ данных о заболеваемости ботулизмом, эпидемиологических и клини-

Таблица 2

Сравнительные результаты исследования клинического материала в РБНТ и ДИА

Проба №		Исследуемый материал	Результат РБНТ	Результат ДИА
11	больной № 1	промывные воды желудка	+	+
12		промывные воды кишечника	+	+
13		кровь	+	+
21	больной № 2	содержимое желудка	–	+
22		промывные воды кишечника	+	+
31	больной № 3	клизменные воды	+	+
41	больной № 4	рвотные массы	+	+
42		кровь	–	+
51	больной № 5	промывные воды желудка	+	+
52		кровь	–	+
53		моча	–	–
61	больной № 6	кровь	–	–
62		промывные воды желудка	–	–
63		промывные воды кишечника	+	+
71	больной № 7	кровь	–	–
72		промывные воды желудка	+	+
73		промывные воды кишечника	–	–

ческих особенностях его течения, используемых методов лабораторной диагностики в Иркутской области позволил выявить некоторые особенности его проявлений на современном этапе:

1. Преимущественное развитие «рыбного ботулизма» на территории Иркутской области. Основным источником заболевания является омуль неучтенного улова.
2. Отмечается тенденция к снижению заболеваемости ботулизмом в последние годы.
3. Наиболее часто поражается социально активное трудоспособное население.
4. Доминирующим этиологическим фактором в возникновении ботулизма на территории Иркутской области является ботулотоксин типа Е.
5. Дот-иммуноанализ позволяет эффективно (с высокой чувствительностью и специфичностью) проводить скрининг клинического материала и пищевых продуктов на ботулотоксин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Загоскина Т.Ю., Калиновский А.И., Марков Е.Ю. Использование специфических анти-тел, меченых частицами коллоидного серебра,

для выявления антигенов бруцелл методом дот-иммуноанализа // Клини. лаб. диагностика. — 2002. — № 6. — С. 38–39.

2. Загоскина Т.Ю., Субычева Е.Н., Носырева Л.И. Конструирование тест-системы для скрининга клинического материала и пищевых продуктов на ботулотоксин в дот-иммуноанализе // Журнал инфекционной патологии. — 2009. — Т. 16, № 3. — С. 20–23.

3. Загоскина Т.Ю., Марков Е.Ю., Балахонов С.В. Детекция и идентификация ботулинических токсинов. Современные подходы // Инфекционные болезни. — 2012. — № 1. — С. 64–73.

4. Матвеев К.И. Ботулизм: Общая и частичная эпидемиология. — М., 1973.

5. Никифоров В.Н. Ботулизм. — Л.: Медицина, 1985.

6. Полтавченко А.Г., Полтавченко Д.А., Загоскина Т.Ю. Перспективы использования коллоидного серебра как маркера в иммуноанализе // Сибирь-Восток. — 2002. — № 3 (51). — С. 10–12.

7. Поставит В.А. Пищевые токсикоинфекции: 2-е изд. перераб. и доп. — Л.: Медицина, 1984.

Сведения об авторах

Носкова Ольга Александровна – младший научный сотрудник отдела подготовки и усовершенствования специалистов ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78; тел.: 8 (3952) 22-01-39; e-mail: noskovaepid@yandex.ru)

Загоскина Татьяна Юрьевна – доктор медицинских наук, заведующая отделом подготовки и усовершенствования специалистов ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока»

Субычева Елена Николаевна – младший научный сотрудник информационно-аналитического сектора ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока»

Марков Евгений Юрьевич – доктор медицинских наук, заведующий биохимическим отделом ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока»

Балахонов Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, директор ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока»

Лекомцева Светлана Евгеньевна – специалист отдела надзора за питанием населения Управления Роспотребнадзора по Иркутской области

Бодрых Ольга Борисовна – заведующая отделом особо опасных, вирусных и других природно-очаговых инфекций ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Иркутской области»

О.В. Петрунько ¹, О.Г. Клименко ²

ИНВАЛИДНОСТЬ ВСЛЕДСТВИЕ АФФЕКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ ПО ОБРАЩАЕМОСТИ В БЮРО МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ

¹ ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»
Минздрава России (Иркутск)² ФКУ «Главное бюро МСЭ по Иркутской области» (Иркутск)

Представлены данные изучения сплошным методом общей инвалидности вследствие аффективных нарушений в Иркутской области по обращаемости в бюро медико-социальной экспертизы взрослого населения за 2007–2011 гг., рассчитывался интенсивный показатель на 1000 населения (уровень). Доля первично признанных инвалидами за 5 лет была 18,5 %, преобладали (81,5 %) повторно признанные инвалидами граждане. Уровень общей инвалидности вследствие аффективных нарушений снизился с 0,16 в 2007 г. и 0,18 – в 2008 г. до 0,14 в последующие годы анализируемого периода. Лица трудоспособного возраста составили 82,5 % инвалидов вследствие аффективных нарушений, тогда как пенсионного возраста – только 17,5 %. Средний уровень общей инвалидности лиц трудоспособного возраста (16,5) превышал показатель в пенсионном возрасте (11,5 на 1000 населения). Преобладали среди инвалидов женщины. Уровень общей инвалидности у мужчин был более чем в 2 раза ниже.

Ключевые слова: общая инвалидность, аффективные нарушения, медико-социальная экспертиза

DISABILITY AS A RESULT OF AFFECTIVE DISORDERS IN THE IRKUTSK REGION REFERRAL TO THE BUREAU OF MEDICAL-SOCIAL EXPERTISE

O.V. Petrunko ¹, O.G. Klimenko ²¹ Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk
² Head Bureau of Medical-Social Expertise in Irkutsk Region, Irkutsk

The data of the study by continuous total disability due to affective disorders of the adult population in the Irkutsk region referral to the bureau of medical-social expertise in 2007–2011 years were presented. Intensive index was calculated per 1000 population (level). The percentage of primary disability for 5 years was 18,5 %, whereas rediability (81,5 %) prevailed. The level of total disability due to affective disorders has decreased from 0,16 in 2007, 0,18 in 2008 to 0,14 in the years of the period. People of working age were 82,5 % disabled due to affective disorders, while the retirement age – only 17,5 %. The mean total disability in working age (16,5) exceeded the rate of retirement age (11,5 per 1000). Women predominated among the disabled. The level of total disability in men was more than two times lower.

Key words: total disability, affective disorders, medical-social examination

В настоящее время психическое здоровье населения, наблюдающийся рост заболеваемости психическими расстройствами вызывают большую озабоченность в мире и в России. В Европейской декларации по охране психического здоровья, принятой на Европейской конференции ВОЗ на уровне министров (2005 г.), подчеркивается важнейшая роль психического здоровья в создании здорового, сплоченного и продуктивного общества; указывается роль борьбы со стигматизацией и дискриминацией, обеспечения защиты прав человека и человеческого достоинства и внедрения необходимого законодательства для того, чтобы люди, подвергающиеся риску, или лица с психическими проблемами и инвалидностью имели возможности для полноценного и равноправного участия в жизни общества [2].

Психические расстройства являются важной причиной снижения продолжительности здоровой жизни и затрагивают, по меньшей мере, каждого четвертого человека в какой-либо период его жизни [5]. Последнее десятилетие XX века 5–7 % населения большинства стран мира страдало психическими и 15–23 % – пограничными психиче-

скими расстройствами. В нашей стране средневзвешенный среднегодовой показатель распространенности всех психических заболеваний возрос с 30,4 в 1900 г. до 303,7 в 1993 г. [6]. Нервно-психические заболевания занимают среди 10 основных нозологических причин стойкого нарушения здоровья и инвалидности у женщин Российской Федерации (2002 г.) 2-е место (16,5 %), а у мужчин – 3-е место (11,6 %) [5]. В некоторых регионах России (Орловская область) с 1989 по 2004 гг. рост заболеваемости психическими болезнями произошел в 3,8 раза, а рост инвалидности вследствие их – в 1,55 раза [4].

Аффективные расстройства социально дезадаптируют и инвалидизируют больных, нанося большой экономический ущерб. Так, под эгидой ВОЗ в 2001 г. было издано руководство «Депрессия: социально-экономическая бомба замедленного действия. Стратегия действий по повышению качества медико-санитарной помощи» [8].

На современном этапе возрастает актуальность изучения проблем инвалидности вследствие аффективных нарушений. В России только единичные работы посвящены этому вопросу [1, 3, 7], а в Сибирском регионе таких исследований не прово-

дилось. Данных об общем контингенте инвалидов вследствие аффективных нарушений, как и в целом при психических заболеваниях, по обращаемости в бюро МСЭ нами не найдено.

Цель работы: изучить общую (по обращаемости в бюро МСЭ) инвалидность вследствие аффективных расстройств взрослого населения Иркутской области за 2007–2011 гг. в зависимости от пола, возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализировались сплошным методом статистические талоны по электронной базе данных ФКУ «Главное бюро МСЭ по Иркутской области» о взрослых лицах, признанных инвалидами за 2007–2011 гг. в Иркутской области вследствие заболеваний, включенных в МКБ-10 в рубрику F3 «Расстройства настроения (аффективные расстройства)», рассчитывались интенсивные показатели (уровень) общей инвалидности на 1 000 взрослого населения и доли первичной, повторной инвалидности в %, раздельно для лиц трудоспособного и пенсионного возраста, мужчин и женщин, а также показатели полной и частичной реабилитации в процентах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Доля инвалидов вследствие аффективных нарушений от всех признанных при психических заболеваниях была небольшой и составляла от 3,3 % в 2007 г. до максимальной — 4,0 % в 2011 г. Инвалидность вследствие аффективных нарушений по

обращаемости в бюро МСЭ в Иркутской области за 2007–2011 гг. устанавливалась от 344 в 2008 г. до 273 чел. в 2011 г., из них первично от 61 в 2007 г. до 39 чел. в 2008 г. (табл. 1). Доля первично признанных инвалидами за 5 лет была 18,5 %, тогда как преобладали повторно признанные инвалидами (81,5). Уровень общей инвалидности вследствие аффективных нарушений снизился с 0,16 в 2007 г. и 0,18 в 2008 г. до 0,14 в последующие годы анализируемого периода. Снижение произошло за счет повторной инвалидности, т.к. в связи с изменением социального законодательства большому числу больных в 2007–2008 гг. инвалидность стала устанавливаться бессрочно при необратимых нарушениях психических функций. Бессрочно инвалидность вследствие аффективных нарушений за анализируемый пятилетний период была установлена при повторном освидетельствовании 28,1 %, и даже при первичном — 9,5 % инвалидов. Это свидетельствует о недостаточной эффективности проводимых реабилитационных мероприятий, неадекватном подборе в ряде случаев психофармакотерапии.

При анализе инвалидности вследствие аффективных нарушений (F3) по обращаемости в бюро МСЭ в зависимости от пола в Иркутской области за 2007–2011 гг. оказалось, что все годы преобладали женщины, их доля была от 78,2 % в 2007 г. до 74,2 % в 2009 г. Уровень общей инвалидности у мужчин составлял от 0,09 в 2008 г. до 0,07 в 2011 г. на 1000 населения и был более чем в 2 раза ниже по сравнению с женщинами. У последних отмечено более выраженное, чем у мужчин, снижение

Таблица 1

Инвалидность вследствие аффективных нарушений (F3) по обращаемости в бюро МСЭ в Иркутской области за 2007–2011 гг. (абс. число, доля в %, уровень на 1000 населения)

Год	Все психические заболевания (абс.)	F3 (абс.)	%	Уровень	Первично		Повторно	
					(абс.)	(%)	(абс.)	(%)
2007	9273	307	3,3	0,16	61	19,9	246	80,1
2008	9345	344	3,7	0,18	39	11,3	305	88,7
2009	8345	283	3,4	0,14	55	19,4	228	80,6
2010	7251	278	3,8	0,14	60	21,6	218	78,4
2011	6902	273	4	0,14	55	20,1	218	79,9
Всего	41116	1485	3,6	0,15	270	18,5	1215	81,5

Таблица 2

Инвалидность вследствие аффективных нарушений (F3) по обращаемости в бюро МСЭ в зависимости от пола в Иркутской области за 2007–2011 гг. (абс. число, доля в %, уровень на 1000 населения)

Год	F3		мужчины			женщины		
	абс.	уровень	абс.	%	уровень	абс.	%	уровень
2007	307	0,16	67	21,8	0,08	240	78,2	0,23
2008	344	0,18	79	22,9	0,09	265	77,1	0,25
2009	283	0,14	73	25,8	0,08	210	74,2	0,19
2010	278	0,14	67	24,1	0,08	211	75,9	0,19
2011	273	0,14	64	23,4	0,07	209	76,6	0,20

уровня общей инвалидности за последние 5 лет: от 0,23 в 2007 г., 0,25 в 2008 г. до 0,20 в 2011 г. (табл. 2). Указанные гендерные особенности инвалидности вследствие аффективных нарушений обусловлены более частой заболеваемостью женщин данной патологией.

Проанализирована общая инвалидность вследствие аффективных нарушений (F3) в зависимости от возраста в Иркутской области за 2007–2011 гг. (рис. 1).

Установлено, что по обращаемости в бюро МСЭ за пятилетний период 82,5 % инвалидов составили лица трудоспособного возраста, тогда как пенсионного возраста — только 17,5 %. Максимальный уровень общей инвалидности был в 2008 г. (0,29) у женщин трудоспособного возраста, тогда как у мужчин трудоспособного возраста он составил 0,1 на 1000 населения. Минимальный показатель отмечен в трудоспособном возрасте также у мужчин (0,08), для сравнения у женщин он — 0,15 на 1000 населения. Если в пенсионном возрасте женщин инвалидов вследствие аффективных нарушений было 89,5 %, то в трудоспособном возрасте их доля была меньше — 73,6 %. В пенсионном возрасте в среднем за 5 лет уровень общей инвалидности

вследствие аффективных нарушений у женщин (0,14) превышал уровень у мужчин (0,04) в 3,5 раза, тогда как в трудоспособном возрасте — только в 2,9 раза (0,08 и 0,25 соответственно). В 2009 г. у мужчин пенсионного и трудоспособного возрастов уровни общей инвалидности были одинаковые (0,08 на 1000 населения).

Проанализирована также инвалидность вследствие аффективных нарушений в зависимости от тяжести по обращаемости в бюро МСЭ в Иркутской области за 2007–2011 гг. (табл. 3).

Выявлена неблагоприятная структура общей инвалидности по тяжести: чаще все анализируемые годы устанавливалась инвалидность второй группы (суммарно — в 78,8 % случаев). От 19,5 (в 2007–2008 гг.) до 23,3 % (в 2010 г.) больных признавались инвалидами третьей группы. Инвалидами первой группы становились от 0,3 до 0,7 % граждан. Причем аналогичная структура инвалидности была как при первичной, так и при повторной инвалидности. Низким оказался показатель реабилитации. Так, полная реабилитация достигнута за 5 лет только у 0,2 %, частичная — у 1,4 % инвалидов. Утяжеление инвалидности произошло гораздо чаще — в 5,8 % случаев. Все вышеуказанное требует улучшения

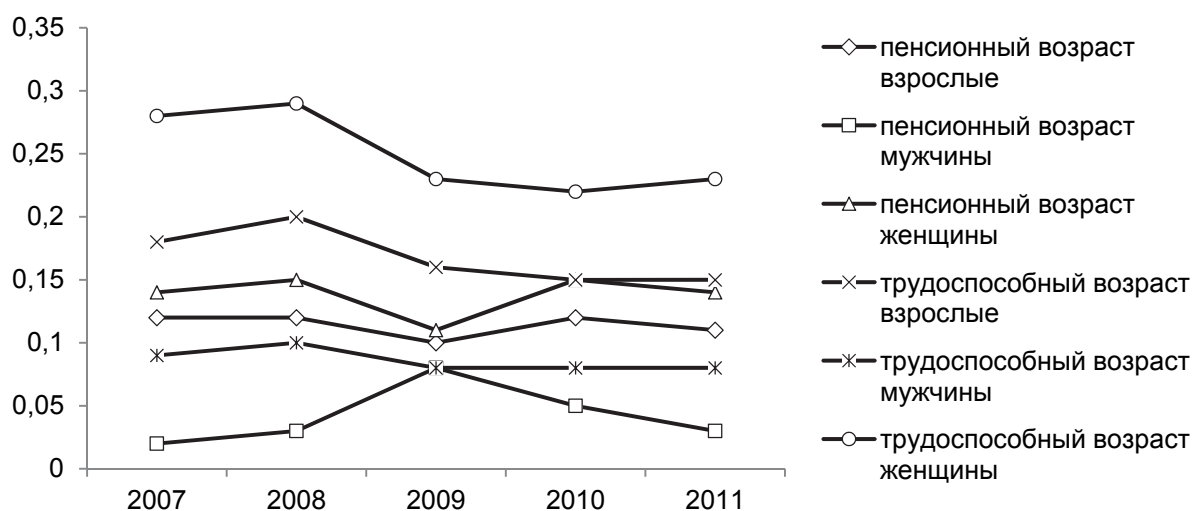


Рис. 1. Инвалидность вследствие аффективных нарушений (F3) по обращаемости в бюро МСЭ в зависимости от возраста в Иркутской области за 2007–2011 гг. (уровень на 1000 населения).

Таблица 3
Инвалидность вследствие аффективных нарушений (F3) в Иркутской области за 2007–2011 гг. по обращаемости в бюро МСЭ в зависимости от тяжести (абс. число, доля в %)

Год	Всего	Инвалиды					
		III группы		II группы		I группы	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
2007	307	60	19,5	247	80,5	0	0
2008	344	67	19,5	276	80,2	0	0
2009	283	60	21,2	222	78,4	1	0,3
2010	278	65	23,3	211	75,9	2	0,7
2011	273	56	20,5	214	78,4	2	0,7
Всего	1485	308	20,7	1170	78,8	5	0,3

реабилитационных мероприятий, прежде всего проведение адекватной медикаментозной терапии больным аффективными нарушениями.

Полученные данные о частоте и динамике инвалидности вследствие аффективных нарушений по обращаемости в бюро МСЭ необходимы для планирования расходов на различные виды реабилитационных мероприятий для инвалидов, прогнозирования динамики инвалидности. До настоящего времени в Российской Федерации нет базы данных о проживающих в стране инвалидах, единой у различных ведомств: учреждений МСЭ, социальной защиты населения, пенсионного фонда, ЗАГСов, медицинских организаций, реабилитационных учреждений. Учреждения МСЭ располагают сведениями о впервые и повторно признанных инвалидами гражданах, однако данные о всех проживающих в настоящее время на территории инвалидах (накопленном контингенте) не имеют. Отделения пенсионного фонда не располагают информацией о нозологической структуре пенсионерируемых инвалидов. В связи с этим представляется важным изучение инвалидности по отдельным нозологическим формам по обращаемости в бюро МСЭ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Булатов А.Ю. Инвалидность вследствие психических расстройств и пути развития комплексной медико-социальной реабилитации: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2009. — 40 с.

2. Европейская декларация по охране психического здоровья. Проблемы и пути их решения. Европейская конференция ВОЗ на уровне министров по охране психического здоровья: Проблемы и пути их решения, Хельсинки, Финляндия, 14 января 2005 г. (<http://www.euro.who.int/ru/who-we-are/policy-documents/mental-health-declaration-for-europe>).

3. Король И.С. Клинико-динамические характеристики психических расстройств и качество жизни у инвалидов вследствие психических заболеваний: дис. ... канд. мед. наук. — М., 2010. — 254 с.

4. Некрасов М.А. Научное обоснование совершенствования региональной службы психического здоровья: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2008. — 61 с.

5. Охрана психического здоровья: проблемы и пути их решения. Копенгаген, Европейское региональное бюро ВОЗ, 2005 (http://www.euro.who.int/Information/Sources/Publications/Catalogue/20050912_1?language=Russian, по состоянию на 15 декабря 2009 г.).

6. Петраков Б.Д. Основные закономерности распространения психических болезней в современном мире и в Российской Федерации // XII съезд психиатров России. — М., 1995. — С. 98—99.

7. Сырников И.К. Инвалидность вследствие психических расстройств в Москве и медико-социальная реабилитация инвалидов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — 36 с.

8. Dawson A., Tylee A. Depression: social and economic timebomb. — London: BMJ Books, 2001. — 191 p.

Сведения об авторах

Петрунько Ольга Вячеславна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры психиатрии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; тел.: 8 (914) 871-20-40; e-mail: petrounko@mail.ru)

Клименко Ольга Георгиевна — руководитель бюро № 5 — филиал ФКУ «Главное бюро МСЭ по Иркутской области» (664003, г. Иркутск, ул. Канадзавы, 2; тел.: 8 (914) 008-02-06; e-mail: lizar-d@yandex.ru)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

УДК 543.42.062: 546.267

В.Б. Дорогова, Л.А. Дедкова

К ВОПРОСУ ФОТОМЕТРИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦИАНИДОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ХЛОРАМИНА И ПИРИДИН – БАРБИТУРОВОГО РЕАКТИВА

Ангарский филиал ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН – НИИ медицины труда и экологии человека (Ангарск)

Проведено физико-химическое исследование влияния различных концентраций барбитуровой кислоты, используемой в фотометрических методиках по количественному определению цианидов. Материалом для исследований явились известные методы по определению цианидов в воздухе рабочей зоны, в атмосферном воздухе, и в питьевой воде. В данных методиках фотометрическое определение цианидов основывается на реакции Кенига. Этой же реакцией определяют количественно и роданиды.

Анализ методик показал, что исследователи для проведения реакции по количественному определению цианидов в различных средах применяют 6 % и 3 % растворы барбитуровой кислоты. Экспериментально установлено, что при использовании в реакции 3 % раствора барбитуровой кислоты окраска раствора цианида калия достигает максимального значения через 5 минут от начала эксперимента и устойчива в течение 40 минут. При использовании в реакции 6 % раствора барбитуровой кислоты окраска раствора цианида калия еще более не устойчива.

В результате экспериментов, которые проводились в соответствии с методическими указаниями по измерению концентрации вредных веществ в воздухе рабочей зоны, подобрана концентрация барбитуровой кислоты, обеспечивающая оптимальные условия для развития окраски и устойчивости образующегося окрашенного комплекса. Правильность полученных результатов подтверждена расчетами среднеквадратического отклонения (S) и молярного коэффициента светопоглощения (E). Определена спектроскопическая характеристика окрашенного раствора цианида калия. Установлено, что оптическую плотность окрашенного раствора цианида при его фотометрическом определении с хлорамином, пиридином и барбитуровой кислотой рекомендуется измерять на одной из трех длин волн — это 584, 586 и 588 нм.

Предложен другой состав пиридин — барбитурового реактива, в котором применяется 1 % раствор барбитуровой кислоты. Данная модификация в составе пиридин — барбитурового реактива привела к тому, что окраска конечного продукта реакции устойчива в течение двух часов, что положительно сказалось на количественном определении цианида в пробе и на экономии реактива.

Ключевые слова: фотометрия, цианиды, роданиды

ABOUT PHOTOMETRIC DETERMINATION OF CYANIDES USING CHLOROAMINE AND PYRIDINE-BARBITURIC REAGENT

V.B. Dorogova, L.A. Dedkova

FSBE «ESSC HE» SB RAMS – Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Angarsk

The physical-chemical investigation on studying the influence of different concentrations of the barbituric acid used in the photometric procedures on determining the cyanides, on the development and stability of the potassium cyanide solution dyeing has been performed. The well-known methods on determining the cyanides in the air of the working zones, in the atmospheric air and in the drinking water were used as the material for studying. In these methods the photometric determination of the cyanides is based on the Kennig reaction. This reaction is also used to quantitative determining the rhodanides.

The procedure analysis has shown that the researchers used the 6 % and 3 % solutions of barbituric acid to perform the reaction for the quantitative measurement of the cyanides in different media. It was experimentally revealed that using the 3 % solution of barbituric acid for the reaction, painting the potassium cyanide solution may reach the maximal value 5 minutes after the experiment start and it was found to be stable for 40 minutes. Using the 6 % solution of barbituric acid, the potassium cyanide solution color was more found to be unstable. As a result of the experiments which were performed according to the methodical instructions on measuring the concentrations of the harmful substances in the air of the working zone, the concentration was chosen which would provide the optimal conditions for developing the color and stability of the painted complex formed. The trueness of the results obtained was confirmed by the calculations of the average quadratic declination (S) and the molar coefficient of the light absorption (E).

The spectroscopic character of potassium cyanide solution painted was assessed. It was found that the optical density of the cyanide solution painted is recommended to measure at one of three wave lengths — 584, 586 and 588 nm in its photometric determination with the use of chloroamine, pyridine and barbituric acid. The other composition of the pyridine — barbituric reagent in which the 1 % barbituric acid solution is used was offered. This modification in the composition of the pyridine — barbituric reagent may provide the condition in which the colour of the final reaction product may be stable for 2 hours, which may exert the positive influence on both the quantitative measurements of cyanide in the sample and in the reagent economy.

Key words: photometry, cyanides, rhodanides

Цианиды — неорганические соединения, содержащие группу CN^- , в дальнейшем цианид — ион. Различают простые цианиды — это синильная кислота и ее соли (цианиды калия и натрия) и комплексные [4].

Простые цианиды с одной стороны — сильные яды, с другой — являются обычными продуктами обмена человека и многих видов животных. Попадая в организм, цианиды в процессе метаболизма образуют свободный цианид — ион, который и является токсическим агентом. Не случайно в печени человека и животных имеется строго специфический фермент роданеза, предназначенный для нейтрализации цианида. Суть нейтрализации заключается в его переводе в менее токсическую форму — роданиды (за счет реакции с серосодержащими соединениями), которые выводятся из организма с мочой [6, 7].

Известно, что синильная кислота и ее соли способны проникать через неповрежденную кожу, а также обладают кожно-резорбтивным действием, вызывая различные высыпания на коже, ее шелушение и сухость [4, 11].

Основными источниками загрязнения объектов окружающей и рабочей среды, а также воды водоемов цианидами являются золотоизвлекательные фабрики с ионнообменной технологией извлечения золота из вмещающих пород (месторождение Асачинское, Ачинское, Светлинское и др.), где в технологическом процессе применяют слабые растворы цианида калия и натрия; сельское хозяйство, где для протравливания семян, обеззараживания мельничных предприятий, фумигации различных сельскохозяйственных культур, для борьбы с грызунами применяют цианплав — смесь цианидов и хлоридов натрия и кальция; химическая и фармацевтическая промышленность, где синильная кислота применяется для производства цианидов, хлорциана, акрилонитрила, аминокислот; фабрики радиоприемников и микроэлектроники, где цианиды применяются при гальванических покрытиях деталей и др. [4, 11].

Синильная кислота отнесена к 1-му классу опасности (чрезвычайно опасные), поэтому контролировать содержание цианидов исключительно важно в порядке охраны труда на рабочих местах соответствующих производств и мест их применения.

Известные методики по фотометрическому определению цианидов в воздухе рабочей зоны [5], в атмосферном воздухе [8], в питьевой воде [1] основываются на реакции Кенига. Надо отметить, что этой же реакцией определяют количественно и роданиды, вещества содержащие группу SCN^- . Суть реакции заключается во взаимодействии цианид-иона с активным хлором хлорамина, ведущего к образованию хлористого циана, который взаимодействует с пиридином и барбитуровой кислотой с образованием полиметинового красителя [9].

В литературе встречаются высказывания о том, что методы фотометрического определения цианидов с применением хлорамина, пиридина и

барбитуровой кислоты характеризуются хорошей чувствительностью, но у них есть существенный недостаток, заключающийся в нестабильности окраски. Причиной вышесказанного является неправильно подобранная концентрация барбитуровой кислоты (чем больше концентрация, тем менее устойчива окраска конечного продукта реакции). Авторы данного исследования предлагают применять в реакции 0,1% раствор барбитуровой кислоты, но при этом окраска конечного продукта реакции развивается в течение трех часов, что делает анализ недопустимо длительным [12].

Целью данного исследования является подбор концентрации барбитуровой кислоты, при которой будет оптимальное условие развития окраски и устойчивости образующегося комплекса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследований явились утвержденные методы по определению цианидов в воздухе рабочей зоны [5], в атмосферном воздухе [8], и в питьевой воде [1]. Экспериментальная часть проводилась в соответствии с методическими указаниями по измерению концентрации вредных веществ в воздухе рабочей зоны [5]. Замеры оптической плотности окрашенных растворов цианида калия проводились на спектрофотометре «СФ-26». Для подтверждения правильности полученных результатов были рассчитаны среднее квадратическое отклонение (S) и молярный коэффициент светопоглощения (E_1) [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ фотометрических методов по определению цианидов показал, что в методике по определению цианидов в питьевой воде [1] в реакции применяют 6% раствор барбитуровой кислоты. Оптическую плотность окрашенного раствора цианида измеряют через 10 минут после добавления в пробу всех реактивов в диапазоне длин волн 570 — 580 нм (при использовании спектрофотометра — при длине волны 578 нм).

В методиках по определению цианидов в воздухе рабочей зоны [5] и атмосферном воздухе [8] в реакции применяют 3% раствор барбитуровой кислоты, а оптическую плотность окрашенного раствора цианида измеряют через 15 — 20 минут после добавления в пробу всех реактивов на длине волны 584 нм.

При апробации данных методик, для определения максимума поглощения окрашенного раствора цианида калия, снимали показания оптической плотности в диапазоне длин волн от 578 до 590 нм. Максимальный и одинаковый отклик был получен на длинах волн 584, 586 и 588 нм (рис. 1). Следовательно, оптическую плотность (A) окрашенного раствора цианида калия можно снимать на любой из указанных длин волн, и результат будет одинаковый.

В условиях лабораторного эксперимента показана устойчивость окраски конечного продукта реакции при использовании в анализе 3% раствора барбитуровой кислоты. Для этого в три пробирки наливали по 0,1 см³ стандартного раствора циани-

да калия с концентрацией 1,0 мкг/см³ и доводили объем до 3,0 см³ дистиллированной водой. Далее добавляли во все пробирки по 1,0 см³ 1% раствора хлорамина и 1,0 см³ пиридин — барбитурового реактива, приготовленного по методике определения цианидов в воздухе рабочей зоны [5]. Оптическую плотность замеряли на спектрофотометре на длине волны (λ), равной 584 нм. Результаты эксперимента представлены в таблице 1.

Анализируя полученные данные, можно сказать, что окраска раствора цианида калия достигает максимального значения через 5 минут от начала эксперимента и устойчива в течение 40 минут.

Учитывая данные литературы [12], проводить эксперимент по измерению устойчивости окраски раствора цианида калия, с использованием в анализе 6 % раствора барбитуровой кислоты, мы не сочли нужным, т.к. окраска конечного продукта реакции будет еще более неустойчива во времени. Исходя из наших данных, мы предлагаем использовать в реакции Кенига 1 % раствор барбитуровой кислоты. Результаты эксперимента приведены в таблице 2.

Анализ результатов эксперимента показал, что максимум окраски раствора цианида калия регистрируется через 10 минут от начала эксперимента, и остается устойчивой в течение двух часов.

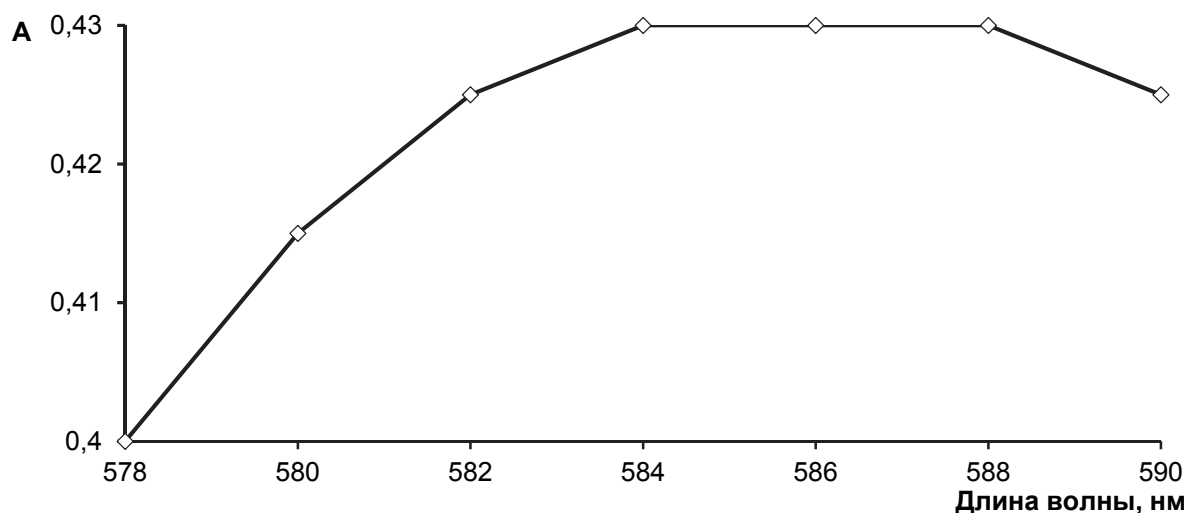


Рис. 1. Спектральная характеристика окрашенного раствора цианида калия (содержание цианид-иона 04 мкг в 3,0 см³ пробы).

Таблица 1
Устойчивость окраски раствора цианида калия с использованием в реакции 3% раствора барбитуровой кислоты (содержание цианид-иона 0,1 мкг/в 3,0 см³ пробы)

Время (мин)	Величина аналитического сигнала, X_i	Среднее арифметическое, $X_{ср}$	Среднее квадратическое отклонение, S	Молярный коэффициент светопоглощения, $E_{\lambda} \times 10^4$
5,0	0,080; 0,078; 0,082	0,080	0,0020	2,1
10,0	0,077; 0,074; 0,082	0,079	0,0030	2,0
20,0	0,078; 0,079; 0,080	0,079	0,0010	2,1
40,0	0,078; 0,077; 0,078	0,078	0,0007	2,0
60,0	0,051; 0,053; 0,050	0,051	0,0020	1,3

Таблица 2
Устойчивость окраски раствора цианида калия, с использованием в реакции 1 % раствора барбитуровой кислоты (содержание цианид – иона 0,1 мкг/в 3,0 см³ пробы)

Время (мин)	Величина аналитического сигнала, X_i	Среднее арифметическое, $X_{ср}$	Среднее квадратическое отклонение, S	Молярный коэффициент светопоглощения, $E_{\lambda} \times 10^4$
5,000	0,061; 0,063; 0,063	0,062	0,0010	1,6
10,00	0,080; 0,082; 0,080	0,081	0,0010	2,1
30,00	0,081; 0,079; 0,080	0,080	0,0010	2,1
60,00	0,080; 0,079; 0,079	0,079	0,0007	2,1
120,0	0,079; 0,078; 0,079	0,079	0,0007	2,1
150,0	0,057; 0,059; 0,056	0,057	0,0020	1,5

На основании проведенных исследований был предложен следующий состав пиридин — барбитурового реактива: 1 г барбитуровой кислоты растворяют в колбе на 100 см³ в небольшом количестве дистиллированной воды. Добавляют 15,0 см³ свежеперегнанного пиридина, 3,0 см³ концентрированной соляной кислоты и доводят объем до метки дистиллированной водой. Реактив хранят в холодильнике в темной посуде в течение недели.

С целью санитарно-гигиенического контроля цианидов в различных отраслях народного хозяйства, а также для изучения их влияния на организм человека и животных были разработаны метод спектрофотометрического определения цианидов в смывах с кожных покровов, где диапазон определяемых концентраций цианида калия при смыве с площади 25 см² составляет от 0,000013 до 0,00018 мг/см² (по CN⁻) [2] и способ определения роданидов в биологических средах (моча, сыворотка крови) [3]. В данных разработках был применен предложенный состав пиридин-барбитурового реактива. Методики обеспечивают выполнение измерений при доверительной вероятности $p = 0,95$ с суммарной погрешностью не превышающей $\pm 25\%$. Разработанные методы апробированы в токсикологическом эксперименте при установлении предельно допустимого уровня загрязнения кожных покровов цианидами ($ПДУ_{зкл.} = 6,0 \times 10^{-5}$ мг/см²) и на работниках Нижне-Куранахской золотоизвлекательной фабрики с ионообменной технологией извлечения золота из вмещающих пород, где в условиях ведения технологического процесса применяется ручная труд, что и приводит к загрязнению открытых участков тела, в первую очередь кистей рук. В смывах с ладонной поверхности кистей рук работников были найдены концентрации цианидов от $(1,9 \pm 0,4) \times 10^{-5}$ до $(5,1 \pm 0,6) \times 10^{-5}$ мг/см².

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что оптическую плотность окрашенного раствора цианида при его фотометрическом определении с хлорамином, пиридином и барбитуровой кислотой рекомендуется замерять на одной из трех длин волн — это 584, 586 и 588 нм.

Для проведения реакции по фотометрическому определению цианидов предложен другой состав

пиридин — барбитурового реактива, в котором применяется 1% раствор барбитуровой кислоты. Предложенная модификация в составе пиридин-барбитурового реактива привела к большей устойчивости во времени окраски конечного продукта реакции (в течение двух часов), что положительно сказалось на количественном определении цианида в пробе и к экономии реактива.

ЛИТЕРАТУРА

1. ГОСТ Р. 51680-2000. Вода питьевая. Метод определения содержания цианида. — М., Госстандарт России, 2000
2. Дорогова В.Б., Хомутова В.А., Дедкова Л.А. Метод спектрофотометрического измерения концентрации цианида калия в смывах с кожных покровов. МУ МУК 4.1.977-00. — М., 2000. — 11 с.
3. Дедкова Л.А. Спектрофотометрический способ раздельного определения тиоцианатов и цианидов в сыворотке крови и роданидов в моче // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. — 2002. — № 2. — С. 31–32.
4. Лазарев Н.В. Вредные вещества в промышленности. — Л.: Химия, 1977. — Т. 3. — С. 260–266.
5. Методические указания по измерению концентраций вредных веществ в воздухе рабочей зоны. — М., 1986. — Вып. XXI. — С. 288–297.
6. Оксегендлер Г.И. Яды и противоядия. — Л., Наука, 1982. — С. 135–150.
7. Оксегендлер Г.И. Биологическая роль и токсические свойства цианидов // Природа. — 1989. — № 12. — С. 13–20.
8. Руководство по загрязнению атмосферы РД 52.04.186-89. — М., 1991. — С. 222–228.
9. Уильямс У.Дж. Определение анионов. — М.: Химия, 1982. — С. 77–81.
10. Физико-химические методы анализа. Практическое руководство // под ред. чл.-корр. АН СССР, проф., д.хим.наук В.Б. Алесковского. — Л.: Химия, 1988. — С. 179–180.
11. Breitstadt Dr. Uber den Umgang mit Cyanid und Blausaure // Galvanotechnik. — 1989. — Vol. 80, N 4. — P. 1235–1238.
12. Sharma A., Thibert R.J. The effect of barbituric acid concentration in the spectrophotometric determination of cyanide and thiocyanide by the pyridine-barbituric acid method // Microchem Acta, 1985. — Vol. 1, N 5–6. — P. 357–363.

Сведения об авторах

Дорогова Варвара Борисовна — доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории физико-химических методов исследования Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ экологии человека» СО РАМН (665827, г. Ангарск, 12а мкр., д. 3, а/я 1170; тел.: 8 (3955) 55-40-88; e-mail: imt@irmail.ru)

Дедкова Лариса Александровна — кандидат биологических наук, инженер-исследователь лаборатории физико-химических методов исследования Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ экологии человека» СО РАМН

А.С. Коновалов

ОЦЕНКА ДЕТОКСИКАЦИИ ГУМАТАМИ РАСТВОРОВ СОЛИ МЫШЬЯКА
МЕТОДАМИ БИОТЕСТИРОВАНИЯ*

Байкальский музей ИНЦ СО РАН (Иркутск)

Методами биотестирования исследованы токсичность и детоксикация модельных растворов соли мышьяка (Na_3AsO_4). Показано снижение токсического действия мышьяка при помощи препаратов гуминовых веществ («Powhumus», «Лигногумат», «Гумат-80»). Изучена возможность использования гуминовых веществ для детоксикации мышьякового загрязнения в модельных опытах.

Для изучения возможности детоксикации модельного загрязнения солями мышьяка применяли гуминовые препараты (ГП) Powhumus (гумат из леонардита «Humintech Ltd.», Германия), Гумат-80 (гумат калия ООО «Аграрные технологии») и Лигногумат (гумат калия ООО «НПО «РЭТ»).

В качестве тест-объектов брали семена *Lepidium sativum* L. (ЗАО «Иркутские семена»), водоросли (*Scenedesmus quadricauda* (Turp.) Breb.).

Токсичность оценивали по влиянию на прорастание семян и длину корней проростков *L. sativum*, по изменению интенсивности флуоресценции хлорофилла клеток водорослей *S. quadricauda*. Полученные результаты статистически обработаны с использованием общепринятых методов при $p \leq 0,05$.

Арсенит натрия в концентрации 8 мг/гм^3 угнетал прорастание семян кресс-салата на $70,1 \pm 6,9 \%$. При содержании $9 \text{ мг/гм}^3 \text{ Na}_3\text{AsO}_4$ снижал количество проросших семян на $75,1 \pm 6,6 \%$. LC_{50} для данного метода составила $5,7 \text{ мг/гм}^3$.

При применении ГП в концентрации $0,2 \text{ г/гм}^3$ наблюдали снижение токсического эффекта арсенита натрия на $25,3 \pm 2,7 \%$. Наибольшую эффективность в отношении снижения токсичности модельного мышьякового загрязнения наблюдали при использовании Powhumus в концентрации $1,0 \text{ г/гм}^3$ — количество проросших семян составило $90,1 \pm 8,7 \%$.

Следующим этапом явилось биотестирование с использованием метода регистрации снижения уровня флуоресценции хлорофилла клеток водорослей *S. quadricauda*. Величина LC_{50} для данного метода составила $1,5 \text{ мг/гм}^3$.

Концентрации арсенита натрия $1,8$ и $1,5 \text{ мг/гм}^3$ подавляли уровень флуоресценции хлорофилла более чем на 30% (уровень флуоресценции хлорофилла составил $26,4 \pm 3,2 \%$ и $54,5 \pm 6,1 \%$ соответственно). Powhumus в концентрации $0,05 \text{ г/гм}^3$ снижал токсичность проб на $36,7 \pm 3,9 \%$ и $31,8 \pm 3,4 \%$ соответственно. Методика биотестирования по изменению интенсивности флуоресценции хлорофилла клеток водорослей *S. quadricauda* показала большую чувствительность и скорость получения ответа, чем методика по оценке влияния на прорастание семян и длину корней проростков *L. sativum*.

* Работа частично проводилась при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (Соглашения: ГК № 14.B37.21.0785 от 24.08.12, ГК № 11.519.11.5016 от 28.10.11) и Программы стратегического развития.

Ключевые слова: детоксикация, мышьяк, мышьяковое загрязнение, гуминовые препараты, биотестирование

EVALUATION OF DETOXIFICATION ARSENIC SALT SOLUTION BY HUMATES
BY BIOTESTING

A.S. Konovalov

Baikal museum of ISC SD RAS, Irkutsk

We investigated toxicity and detoxification of model solutions of arsenic salts (Na_3AsO_4) by biotesting. Decreasing the toxicity of arsenic using humic substances («Powhumus», «Lignohumate», and «Humate-80») is shown. The possibility of use of humic substances to detoxify arsenic contamination in model experiments is studied. To study the possibility of detoxification model contamination by salt of arsenic we used humic substances Powhumus (humate from leonardite «Humintech Ltd.», Germany), Humate-80 (potassium humate LLC «Agricultural Technology») and Lignohumate (potassium humate «SPA «RET»).

As test objects seeds of *Lepidium sativum* L. (JSC «Irkutsk seeds») and algae (*Scenedesmus quadricauda* (Turp.) Breb.) were taken.

Toxicity was evaluated by effect on seed germination and root length of *L. sativum*, the change in intensity of chlorophyll fluorescence of algae cells *S. quadricauda*. The significance of differences was determined by Student's test. The table shows the mean values and standard deviations for $p > 0,95$.

Sodium arsenite at a concentration of 8 мг/гм^3 inhibited seed germination of cress to $70,1 \pm 6,9 \%$. The content of $9 \text{ мг/гм}^3 \text{ Na}_3\text{AsO}_4$ reduced the number of germinated seeds to $75,1 \pm 6,6 \%$. LC_{50} for this method was equal $5,7 \text{ мг/гм}^3$.

In applying the HS in a concentration of $0,2 \text{ г/гм}^3$ a decrease toxicity of sodium arsenite to $25,3 \pm 2,7 \%$ was observed. The most effective model in reducing the toxicity of arsenic contamination was observed at a concentration of Powhumus $1,0 \text{ г/гм}^3$ — the number of germinated seeds was $90,1 \pm 8,7 \%$.

The next stage was the bioassay using the registration reducing chlorophyll fluorescence of algae cells *S. quadricauda*. Value of LC_{50} for this method was $1,5 \text{ мг/гм}^3$.

The concentration of sodium arsenite $1,8$ and $1,5 \text{ мг/гм}^3$ suppressed levels of chlorophyll fluorescence by more than 30% (the level of chlorophyll fluorescence was $26,4 \pm 3,2 \%$ and $54,5 \pm 6,1 \%$ respectively). Powhumus in concentration of $0,05 \text{ г/гм}^3$ reduced toxicity of samples for $36,7 \pm 3,9 \%$ and $31,8 \pm 3,4 \%$, respectively. Bioassay method of changing the intensity of chlorophyll fluorescence of cells of algae *S. quadricauda* showed greater sensitivity and speed of the response than the method of assessing the impact on seed germination and seedling root length of *L. sativum*.

Key words: detoxification, arsenic, arsenic pollution, humic substances, biotesting

Одним из негативных моментов влияния антропогенной деятельности на окружающую среду является загрязнение последней высокотоксичными соединениями мышьяка [6].

Гуминовые вещества представляют собой высокомолекулярные склонные к ассоциации полидисперсные, полифункциональные природные лиганды. Их комплексообразующая способность обусловлена присутствием карбоксильных, фенольных, а также других функциональных групп. Гуминовые вещества способны связывать загрязнители и за счет ван-дер-ваальсовых и донорно-акцепторных взаимодействий. Во многих случаях после связывания гуминовыми производными веществами токсичных веществ агрессивный потенциал загрязнителей существенно уменьшается [10].

Цель работы: изучение возможности использования гуминовых веществ для детоксикации мышьякового загрязнения в модельных опытах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали соль Na_3AsO_4 марки х.ч.

Для изучения возможности детоксикации модельного загрязнения солями мышьяка применяли гуминовые препараты Powhumus (гумат из леонардита «Humintech Ltd.», Германия), Гумат-80 (гумат калия ООО «Аграрные технологии») и Лигногумат (гумат калия ООО «НПО «РЭТ»).

В качестве тест-объектов брали семена *Lepidium sativum* L. (ЗАО «Иркутские семена»), водоросли (*Scenedesmus quadricauda* (Turp.) Breb.), равноресничные инфузории (*Paramecium caudatum* Ehrenberg).

Токсичность оценивали по влиянию на прорастание семян и длину корней проростков *L. sativum*, по изменению интенсивности флуоресценции хлорофилла клеток водорослей *S. quadricauda*, по выживаемости инфузорий *P. caudatum*.

Семена *L. sativum* помещали в чашки Петри, куда добавляли 5 см³ испытуемого раствора. Чашки выдерживали сутки при температуре 31 °С. После

подсчета проросших семян чашки инкубировали еще сутки и измеряли длины корешков проростков кресс-салата [4, 13].

Измерение уровня флуоресценции проводили на «Флюорат-02-3М» в режиме непрерывных измерений. Для каждой пробы рассчитывали среднее значение уровня флуоресценции по двум измерениям. Замеры уровня флуоресценции в исследуемых колбах проводили через трое суток инкубирования на люминистате [1, 14].

Острое токсическое действие исследуемой пробы на парameций оценивали по их смертности за 24-часовой период экспозиции. Критерием острой токсичности служила выживаемость 50 % и менее парameций за сутки в исследуемой пробе [2].

Все эксперименты проводили не менее чем в 5 независимых опытах с 3 параллельными измерениями в каждом. Для обработки полученных данных использовали пакет программ MS Excel. Достоверность различия определяли с помощью критерия Стьюдента. В таблицах представлены средние значения и их стандартные отклонения при $p > 0,95$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе первого этапа работы оценивали влияние различных гуминовых препаратов (ГП) в диапазоне концентраций 0,1–10 г/дм³ на семена кресс-салата. Результаты биотестирования, представленные на рисунке 1.

Все исследованные препараты гуминовых веществ (Powhumus, Лигногумат, Гумат-80) не оказывали негативного влияния на прорастание семян в концентрациях от 0,1 до 2 г/дм³. Вместе с тем при содержании выше 2 г/дм³ наблюдали снижение количества проросших семян кресс-салата. Впрочем, даже при концентрации ГП 9 г/дм³ проросло $50,2 \pm 4,8$ % семян. Опираясь на полученные результаты, в дальнейшей работе использован диапазон концентраций от 0,1 до 1,0 г/дм³.

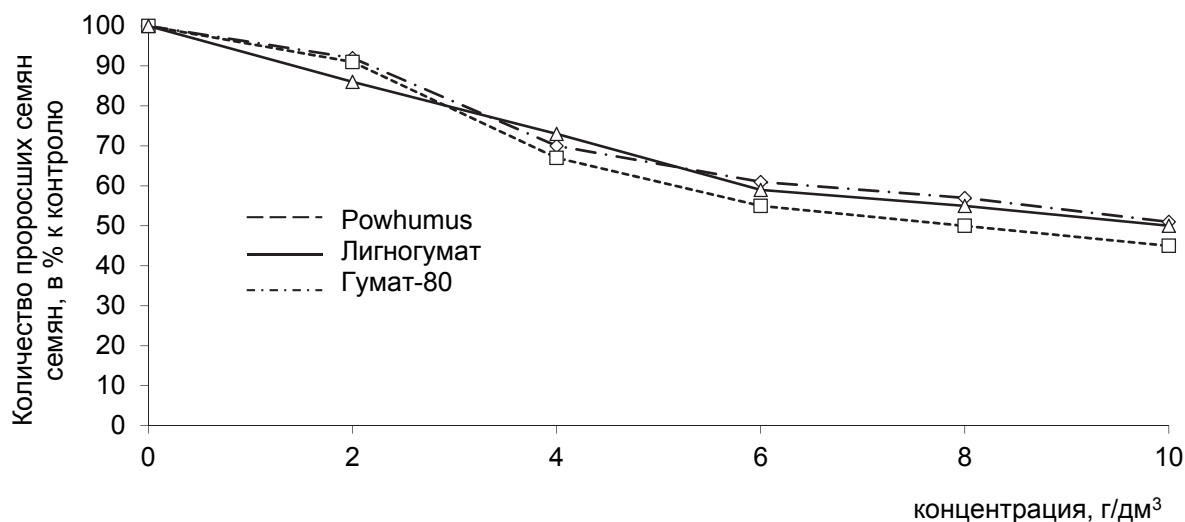


Рис. 1. Влияние различных концентраций ГП на прорастание семян кресс-салата (в % к контролю – дехлорированная вода).

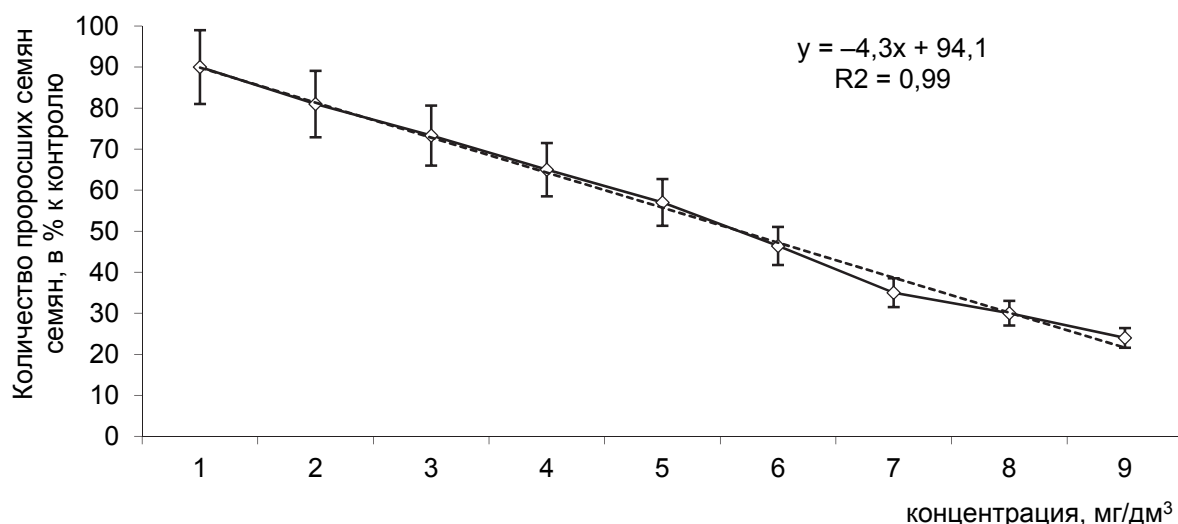


Рис. 2. Влияние различных концентраций растворов Na_3AsO_4 на прорастание семян кресс-салата (в % к контролю – дехлорированная вода).

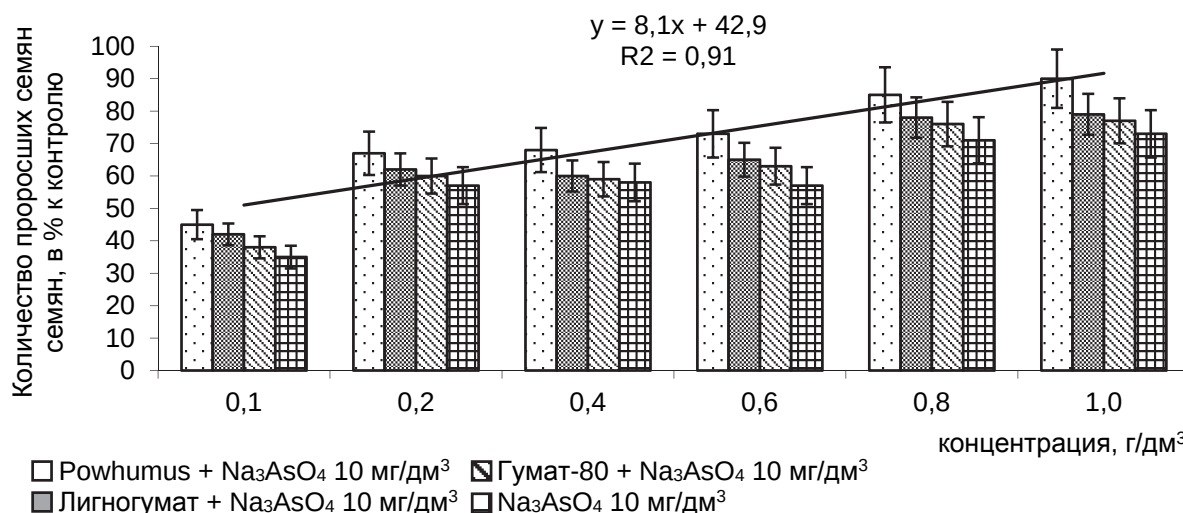


Рис. 3. Совместное влияние ГП и растворов Na_3AsO_4 на прорастание семян кресс-салата (в % к контролю – дехлорированная вода).

Из рисунка 2 следует, что арсенит натрия в концентрации 8 мг/дм³ угнетал прорастание семян кресс-салата на $70,1 \pm 6,9\%$. При содержании 9 мг/дм³ Na_3AsO_4 снижал количество проросших семян на $75,1 \pm 6,6\%$. LC_{50} для данного метода составила 5,7 мг/дм³.

Провели серию опытов с использованием ГП Powhumus, Лигногумат, Гумат-80 в концентрациях 0,1 – 1,0 г/дм³ и растворов 10 мг/дм³ арсенита натрия (рис. 3).

При применении ГП в концентрации 0,2 г/дм³ наблюдали снижение токсического эффекта арсенита натрия на $25,3 \pm 2,7\%$. Наибольшую эффективность в отношении снижения токсичности модельного мышьякового загрязнения наблюдали при использовании Powhumus в концентрации 1,0 г/дм³ – количество проросших семян составило $90,1 \pm 8,7\%$.

Следующим этапом явилось биотестирование с использованием метода регистрации снижения уровня флуоресценции хлорофилла клеток водорослей *S. quadricauda* (рис. 4).

Величина LC_{50} для данного метода составила 1,5 мг/дм³.

Как видно из рисунка 5, концентрации арсенита натрия 1,8 и 1,5 мг/дм³ подавляли уровень флуоресценции хлорофилла более чем на 30 % (уровень флуоресценции хлорофилла составил $26,4 \pm 3,2$ и $54,5 \pm 6,1\%$ соответственно). Powhumus в концентрации 0,05 г/дм³ снижал токсичность проб на $36,7 \pm 3,9$ и $31,8 \pm 3,4\%$ соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для изучения токсичности и детоксикации мышьякового загрязнения пригодны такие методы биотестирования, как оценка влияния на: прорастание семян и длину корней проростков кресс-салата, уровень флуоресценции хлорофилла клеток водорослей *S. quadricauda*, выживаемость инфузорий *P. caudatum*, уровень биолуминесценции бактерий *P. phosphoreum*, а также определение влияния на скорость пенообразования в горожовой суспензии. ГП «Powhumus», «Лигногумат», «Гу-

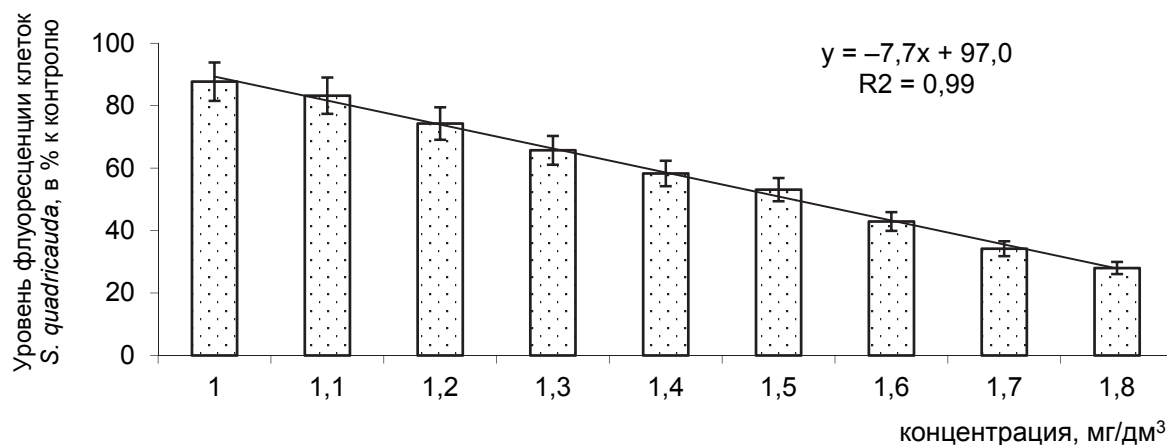


Рис. 4. Влияние различных концентраций растворов Na_3AsO_4 на флуоресценцию клеток водорослей *S. Quadricauda* (в % к контролю – дехлорированная вода).

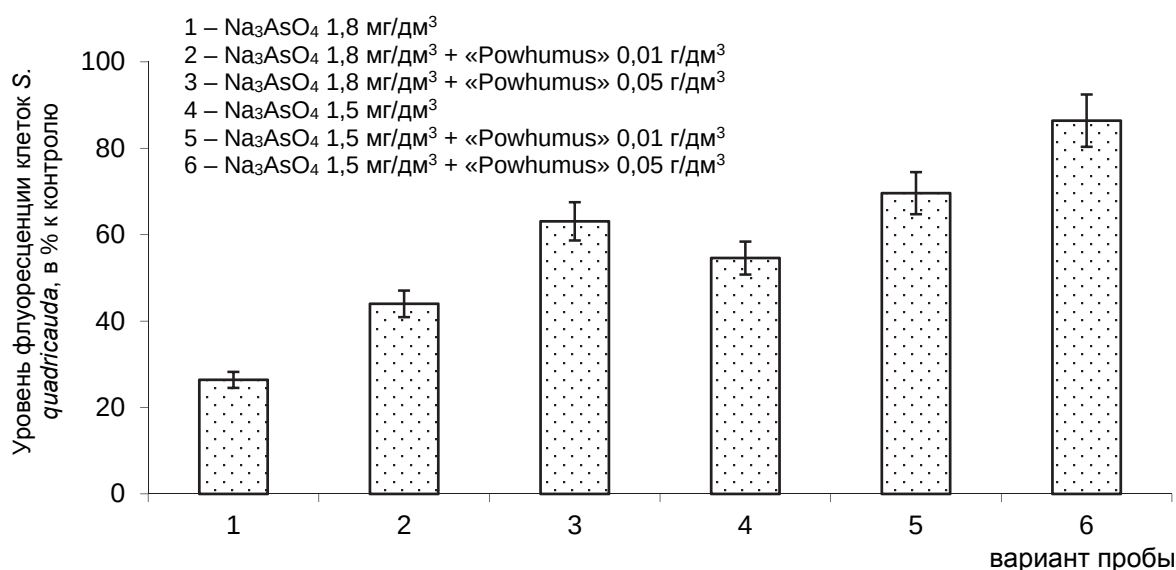


Рис. 5. Совместное влияние Powhumus и растворов Na_3AsO_4 на флуоресценцию клеток водорослей *S. quadricauda* (в % к контролю – дехлорированная вода).

мат-80» эффективно снижают токсическое действие мышьякового загрязнения в модельных опытах.

Построен следующий ряд по чувствительности использованных биотестов: изменение уровня биолюминесценции бактерий *P. phosphoreum* > изменение скорости пенообразования в дрожжевой суспензии > изменение уровня флуоресценции хлорофилла клеток водорослей *S. quadricauda* > прорастание семян *L. sativum* > выживаемость инфузорий *P. caudatum*.

По скорости получения ответа биотесты можно расположить в следующем порядке: изменение уровня биолюминесценции бактерий *P. phosphoreum* > выживаемость инфузорий *P. caudatum* > изменение интенсивности флуоресценции хлорофилла клеток водорослей *S. quadricauda* > прорастание семян *L. sativum*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Методика определения токсичности вод, водных вытяжек из почв, осадков сточных вод и

отходов по изменению уровня флуоресценции хлорофилла и численности клеток водорослей. — М.: Акварос, 2007. — 48 с.

2. Методика определения токсичности отходов, почв, осадков сточных, поверхностных и фунтовых вод методом блокирования с использованием равноресничные инфузории (*Paramecium caudatum* Ehrenberg) // ФР. 1.39.2006.02506 ПНДФ 14.1:2:3.13-06 16.1:2:3.10-06 М.: МГУ им. М.В. Ломоносова. — 2006. — 31 с.

3. Почва, очистка населенных мест, отходы производства и потребления, санитарная охрана почв: Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в почве. ГН 2.1.7.2041-06. — М., 2006.

4. Руководство по определению методом биотестирования токсичности вод, донных отложений, загрязняющих веществ и буровых растворов. — М.: РЭФИА, НИИ-Природа, 2002. — 118 с.

5. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. ГОСТ 12.1.007-76

6. Arsenic in the environment — Part I: Cycling and characterization / ed. J.O. Nriagu. — New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994.
7. Buschmann J., Kappeler A., Indauer U., Kistler D. et al. Arsenite and arsenate binding to dissolved humic acids: influence of pH, type of humic acid, and aluminum // Environ. Sci. Technol. — 2006. — Vol. 40. — P. 6015—6020.
8. Haw-Tarn Lin, Wang M.C., Gwo-Chen Li. Complexation of arsenate with humic substance in water extract of compost // Chemosphere. — 2004. — Vol. 56. — P. 1105—1112.
9. Humic substances: structures, models and functions / Eds: E.A. Ghabbour, G. Davies. — Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2001.
10. Perminova I., Grechishcheva N., Kovalevskii D., Kudryavtsev A. et al. Quantification and prediction of the detoxifying properties of humic substances related to their chemical binding to polycyclic aromatic hydrocarbons // Environmental science and technology. — 2001. — Vol. 35, N 19. — P. 3841—3848.
11. Saada A., Breeze D., Crouzet C., Cornu S. et al. Adsorption of arsenic (V) on kaolinite and on kaolinite-humic acid complexes. Role of humic acid nitrogen groups // Chemosphere. — Vol. 51. — 2003. — P. 757—763.
12. Steinberg C.E.W. Ecology of humic substances in freshwaters. — Heidelberg: Springer, 2003.
13. Stom D.I., Effect of Polyphenols on Shoot and Root Growth and on Seed Germination // Biologia Plantarum. — 1982. — Vol. 24 (1). — P. 1—6.
14. Stom D.I., Geel T.A., Schachova G.V., Kuznetsov A.M. et al. Bioluminescent method in studying the complex effect of the various components // Archives of Environ. Contam. Toxicol. — 1992. — Vol. 22. — P. 203—208.
15. Tan K.H. Humic matter in soil and the environment. Principles and Controversies. — New York: Marcel Dekker Inc., 2003.
16. Warwick P., Inam E., Evans N. Arsenic's interaction with humic acid. — Department of Chemistry, Loughborough University, 2004.

Сведения об авторах

Коновалов Александр Сергеевич — аспирант третьего года подготовки Байкальский Музей ИНЦ СО РАН (664003, г. Иркутск, а/я 24; тел.: 8-902-173-44-65; e-mail: fray87@live.ru, stomd@mail.ru)

В.М. Лахтин, А.Л. Байракова, М.В. Лахтин, А.В. Алешкин, С.С. Афанасьев, В.А. Алешкин

МОДУЛИРОВАНИЕ БИОПЛЕНОК МИКРОБНЫМИ ПОТЕНЦИАЛЬНЫМИ КОНСОРЦИУМАМИ ЧЕЛОВЕКА: КОНЦЕПЦИЯ РАСШИРЕННОГО ПРОБИОТИЧЕСКОГО КОМПАРТМЕНТА БИОТОПА, ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ПАТТЕРНЫ

Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского (Москва)

Целью работы была разработка скринингового визуального и количественного метода отбора штаммов и потенциальных консорциумов нормофлоры человека (в том числе пробиотической направленности) для создания в будущем новых синбиотических, симбиотических и безклеточных профилактических и лекарственных форм, значимых для терапии внутриполостных болезней. Использовали штаммы дрожжей *Candida* и лактобацилл *Lactobacillus*, выделенные из нормофлоры урогенитального биотопа здоровых доноров. Суспензии штаммов с оптической мутностью 1 ед. по МакФарланду добавляли в возрастающих дозах в лунки полистироловой микропанели с избытком бульона MRS (варианты А, В, С, D и E) и инкубировали 48 ч при 37 °С. Образовавшиеся биопленки окрашивали генциан-виолетом и дно лунок микропанели фотографировали и сканировали. Оптическую плотность фиксированных этанолом биопленок с красителем в лунках регистрировали на ридере с использованием светофильтра 620 нм. Визуально оценивали влияние рассасывающей биопленки активности (РБА) и противоположное действие полисахаридов и других адгезинов. Для оценки ранжирования выраженности роста биопленок в монокультурах нами предложено использование расчетного коэффициента $(D+E)/(B+C)$, отражающего спрямление и снижение крутизны наклона дозовой зависимости оптической плотности в серии разведений микробных суспензий. Результаты позволяют проводить мониторинг раннего пленкообразования штаммами микроорганизмов и их смесями. Микропанель удобна для получения прогностических паттернов взаимовлияния на пленкообразование сосуществующих в биотопе консорциумов популяций микроорганизмов и оценки здорового статуса биотопных микробиоценозов человека. Возможен отбор биосовместимых с организмом человека штаммов и их смесей пробиотической направленности, представляющих интерес для профилактики и терапии — антибиопленочной, антипатогенной, ферментной, альтернативной антибиотикам, поддерживающей вспомогательной и комбинированной.

Ключевые слова: дрожжи, лактобациллы, микробиоценозы, нормофлора, биотоп, паттерны

MODULATION OF BIOFILMS BY MICROBIAL POTENTIAL CONSORTIA OF HUMAN: CONCEPTION OF EXTENDED PROBIOTIC COMPARTMENT OF BIOTOPE, PROGNOSTIC PATTERNS

V.M. Lakhtin, A.L. Bajrakova, M.V. Lakhtin, A.V. Aleshkin, S.S. Afanasiev, V.A. Aleshkin

G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow

The purpose of the investigation was development of screening visual and quantitative method of strain selection and potential consortium of normal human microflora (including one of probiotic orientation) for future creation of new synbiotic, symbiotic and acellular prophylactic and medicinal forms significant for therapy of endoceliac diseases. We used strains of yeast *Candida* and lactobacilli *Lactobacillus*, isolated from normal microflora of urogenital biotope of healthy donors. Suspensions of strains with turbidity 1 unit of Mcfarland standards were added with increasing doses to wells of polystyrene micropanels with surplus of MRS broth (variants A, B, C, D and E) and incubated 48 hours at 37 °C. Cultivated biofilms were stained with gentian violet and bottoms of wells in micropanels were photographed and scanned. Optical density of ethanol fixated stained biofilms in wells was registered with colour filter 620 nm. Visual evaluation was performed of influence of biofilm resolving activity and opposite action of polysaccharides and other adhesins. To assess ranging of expressiveness if biofilms growth in monocultures we suggested to use calculated coefficient $(D + E)/(B + C)$, which reflects rectifying and decreasing of gradient of slope of dosage dependence of optical density in series of cultivations of microbial suspensions. The results make possible to perform monitoring of early film formation by strains of microorganisms and their mixtures. Micropanel is convenient for getting prognostic patterns of interference on film formation of co-existing in biotope consortiums of microorganisms populations and for evaluation of health status of biotope human microbiocenoses. It is possible to select strains biocompatible with human organism and their mixtures of probiotic orientation which are of great interest for prevention and therapy antibiofilm, antipathogenic, enzymatic, alternative to antibiotics, supporting adjuvant and combined.

Key words: yeasts, lactobacilli, microbiocenoses, normoflore, biotope, patterns

ВВЕДЕНИЕ

Перспективы развития пробиотикотерапии оцениваются как стратегические [2]. Индустриальные штаммы пробиотических микроорганизмов являются источником многих полезных эффектов [4–6]. Пробиотические бактериальные

факторы (меж)клеточной адгезии препятствуют пролонгированию резистентных к антибиотикам микробных ассоциатов и биопленок, усиливают системную антипатогенную активность [7, 10]. Нормофлора биотопа человека характеризуется как саморегулирующаяся система, как в случае лак-

тобациллярного потенциального синбиотического компартмента [9]. Скрининг нормофлоры человека в отношении способности к образованию биопленок и их деградации является актуальной задачей.

Цель — разработать скрининговый визуальный метод отбора штаммов и потенциальных консорциумов нормофлоры человека (в том числе пробиотической направленности) для создания новых синбиотических, симбиотических и безклеточных лекарственных форм, значимых для профилактики и терапии внутрисполостных болезней.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дрожжи *Candida* (штаммы Y1, ... Y8) и лактобациллы *Lactobacillus* (штаммы L1, ... L12) выделены из нормофлоры урогенитального биотопа здоровых доноров (при обследовании в клинко-диагностическом центре Института им. Г.Н. Габричевского нарушения биотопа отсутствовали) стандартными методами, в том числе с использованием агара Сабуро или *Lactobacillus* MRS Agar (HiMedia) в анаэробных условиях (анаэробных генбоксах (GENbox, BioVerieux, Франция). Использовали также среду *Shaedler* на агаровой основе, цветные среды для видовой идентификации кандид (HiMedia, Индия). Были идентифицированы *C. albicans* (штаммы Y1-Y4), *C. tropicalis* (штаммы Y5, Y6 и Y8) и *C. krusei* (штамм Y7). По данным использования стандартных наборов диск-антибиотиков (HiMedia, Индия) дрожжи проявляли чувствительность к нистатину, амфотерицину и клотримазолу, а лактобациллы — к таким антибиотикам гинекологического ряда как цефазолин, цефатоксим, доксициклин, рокситромицин и ампициллин. Оптическую плотность культур в физрастворе измеряли на денситометре (Densi-la-Meter, Erba Lachema, Чешская Республика). Свежеприготовленные суспензии штаммов с оптической мутностью 1 ед. по МакФаррелу добавляли раздельно или парами Y-L (в равных соотношениях, в общем объеме 20, 40, 60, 80 или 100 мкл в 280, 260, 220 или 200 мкл стандартного бульона MRS: варианты А, В, С, D и Е, соответственно) по 150 мкл в лунки 96-луночной полистироловой микропанели (Nunc Nunclon, Sigma, США) или стриповой пластиковой микропанели (ООО «Биомедикал», РФ). Микропанели инкубировали 48 ч при 37 °С. Жидкость вытряхивали, лунки промывали физраствором и дистиллированной водой и окрашивали генциан-виолетом (НИЦФ, Санкт-Петербург). После удаления избытка красителя и промывки лунок цветные биопленки культур фотографировали фотоаппаратом Cannon-12.1 мегапикселей, сканировали на приборе HP Deskjet F2187. Оптическую плотность фиксированных этанолом биопленок с красителем в лунках регистрировали на ридере с вертикальным лучом света с использованием светофильтра 620 нм. Для оценки ранжирования выраженности роста биопленок в монокультурах нами предложено использование расчетных коэффициентов $(D + E)/(B + C \pm A)$, отражающих спрямление и снижение крутизны наклона дозовой зависимости оптической плотности в серии

разведений микробных суспензий А, В, С, D и Е. Визуально оценивали влияние рассасывающей биопленки активности (РБА) и противоположное действие полисахаридов и других адгезинов [1, 3]. Все результаты усредняли по трем и более измерениям и оценивали достоверность различий по критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В случае микропанели Nunc Nunclon биопленки лучше сорбировались и окрашивались. Коэффициент $(D + E)/(B + C)$ лучше воспроизводился (меньше варьировал). В целом, дрожжи в большей степени были склонны к пленкообразованию. Образование пленок монокультурами снижалось в рядах: Y1(1.619) > Y4(1.381) > Y2(1.093) > Y5(1.050) > Y3(0.901) > Y8(0.563) > Y6(0.502) > Y7(0.452); L11(0.954) > L7(0.930) > L10(0.919) > L4(0.898) > L9(873)] > L12(847)] > L8(837) = L6(838) > L5(792) > L3(775) > L1(752) > L2(635).

Наблюдались полисахаридные агрегаты, неравномерно распределенные на поверхности биопленки и по ее краям в случае штаммов Y7 > Y8, Y6, а также РБА — в случае штаммов Y1, Y3, Y2 (все относятся к виду *C. albicans*). В случае лактобацилл РБА регистрировалась у штаммов L10, L9, L3, L6 и L5, а полисахаридные факторы — у штаммов L11, L9, L10 и L1. В смешанных парных культурах порядок ранжирования пленкообразования менялся для каждого штамма Y (в зависимости от особенностей консорциума 12 штаммов L), а для каждого штамма L — в зависимости от особенностей консорциума 8 штаммов Y. В смешанных культурах (табл. 1) способность образовывать пленки снижалась: а) под влиянием потенциального консорциума 12 штаммов лактобацилл на отдельные штаммы дрожжей: Y7 > Y1 > Y8 > [Y3, Y2] > Y6 > [Y5, Y4]; б) под влиянием потенциального консорциума 8 штаммов дрожжей на отдельные штаммы лактобацилл: L8 > L12 > L11 > L9 > L1 > L7 > L10 > [мало различающиеся штаммы в группе со слабым или отсутствующим пленкообразованием: L6, L5, L3, L2 и L4]. В сравнении с монокультурами имело место модулирование биопленок в смешанных парных культурах дрожжи-лактобациллы (табл. 1). Наблюдалось снижение пленкообразования штаммами Y2, Y4 и Y5 под влиянием потенциального пробиотического консорциума (12 штаммов лактобацилл), а также снижение пленкообразования штаммами L11, L7 и L10 под влиянием потенциального консорциума 8 штаммов кандид, изолированных из здоровых биотопов одного и того же типа.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные данные демонстрируют преимущественную способность образовывать равномерные протяженные однородные биопленки в ряду монокультур видов кандид: *C. albicans* > *C. tropicalis* > *C. krusei*. Наличие гидролитического потенциала (РБА) объединяет виды *C. albicans* и *C. tropicalis* и отличает от *C. krusei* [12]. Хотя РБА биопленок монокультур кандид хуже регистрировалась в

Таблица 1

Пленкообразование парными смешанными культурами кандид и лактобацилл

№ шт.	L1	L2	L3	L4	L5	L6	L7	L8	L9	L10	L11	L12	L1–12
Y1	170 ± 49	110 ± 22	128 ± 80	100 ± 77	120 ± 37	92 ± 91	138 ± 94	914 ± 411	253 ± 89	228 ± 17	223 ± 205	342 ± 23	235 ± 226
Y2	145 ± 57	113 ± 17	95 ± 8	62 ± 38	94 ± 33	60 ± 48	131 ± 105	376 ± 193	250 ± 75	189 ± 16	342 ± 231	229 ± 20	174* ± 106
Y3	174 ± 74	74 ± 68	58 ± 42	54 ± 33	108 ± 36	10 ± 9	137 ± 132	640 ± 436	190 ± 34	96 ± 22	295 ± 185	305 ± 16	178* ± 172
Y4	105 ± 26	41 ± 39	64 ± 59	36 ± 33	69 ± 1	12 ± 7	78 ± 35	291 ± 32	168 ± 18	100 ± 60	90 ± 61	108 ± 99	97* ± 73
Y5	117 ± 37	55 ± 54	53 ± 31	38 ± 33	70 ± 37	24 ± 21	85 ± 25	314 ± 97	136 ± 54	50 ± 20	100 ± 43	160 ± 97	100* ± 79
Y6	143 ± 53	47 ± 37	94 ± 35	42 ± 23	72 ± 35	39 ± 14	128 ± 71	319 ± 149	159 ± 61	82 ± 39	207 ± 114	268 ± 13	133* ± 91
Y7	347 ± 253	224 ± 77	279 ± 158	304 ± 183	331 ± 25	219 ± 49	335 ± 128	366 ± 185	306 ± 12	198 ± 99	483 ± 323	522 ± 18	*326 ± 98
Y8	187 ± 57	120 ± 26	147 ± 34	97 ± 80	82 ± 39	114 ± 75	209 ± 81	603 ± 285	198 ± 95	162 ± 84	175 ± 97	165 ± 12	188* ± 137
Y1–8	*173* ± 75	98* ± 60	115* ± 74	92* ± 89	118* ± 88	71* ± 70	*155* ± 83	*477 ± 220	*208* ± 57	138* ± 64	*239* ± 131	*262* ± 130	–

Примечание: даны значения $D_{620} \times 10^3$ (за вычетом фона) поглощения красителя в лунках микропанели (Nunc Nunclon, Sigma, США). Ряды соответствуют дрожжевым формам штаммов кандид, а столбцы – штаммам лактобацилл. Для каждой лунки 96-луночной микропанели усреднены значения результатов, полученных в условиях А, С и D (см. раздел Материалы и методы). Наличие биопленок в лунках подтверждено фотографиями микропанели. * – достоверность различия ($p < 0,05$) в сравнении с максимально или минимально выраженной биопленкой в ряду или столбце («справа*» – сравнение с максимальной биопленкой, «*слева» – сравнение с минимальной биопленкой).

сравнении с монокультурами лактобацилл, РБА в случае *C. albicans* была выражена. В то же время полисахаридная поверхность дрожжей двух групп (*C. albicans* + *C. tropicalis*, *C. krusei*) различается по нашим данным в отношении сродства к маннан- и муцин-связывающим лектинам пробиотических штаммов бактерий человека (лактобацилл и бифидобактерий) [8]. По-видимому, в инициации адгезии и росте ранних биопленок на гидрофобных поверхностях белковые и/или липидсодержащие адгезины принимают доминирующее участие в сравнении с более гидрофильными полисахаридными факторами. Выявленные штаммы монокультур дрожжей и лактобацилл, способные снижать пленкообразование смешанными культурами, а также пары штаммов L и Y с отсутствующим или слабым пленкообразованием (табл. 1, также по данным фотографий микропанельного прогностического паттерна) являются потенциальными антагонистами микробных ассоциатов и биопленок *in vivo*, заместителями (условно)патогенных ранних биопленок в микробиоценозах биотопов человека. Взаимодействие дрожжей и лактобацилл в смешанных культурах указывает на наличие коммуникационных ранних сигналов, как со стороны дрожжей, так и со стороны лактобацилл (появляются уже через 5–7 часов культивирования в питательной среде), в том числе участвующих в образовании ассоциативных обратимых (поддающихся ресуспендированию в течение первых суток согласно нашим данным) клеточных биопленок. К таким сигналам могут относиться лектины – регуляторы клеточного метаболизма, модуляторы активности ферментов всех известных классов [5]. Антибиопленочными сигналами, как показано нами, могут быть лектины внутриполостных пробиотических бактерий человека – имитаторы пробиотиков [13], относящиеся к новому классу деструкторов биопленок условно патогенных микроорганизмов

человека и являющихся членами нового функционального семейства симбиотических микроорганизмов [10, 11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенные подходы к мониторингу раннего пленкообразования эукариотическими и прокариотическими штаммами микроорганизмов и их смесями полезны для оценки здорового статуса биотопных микробиоценозов человека, отбора новых источников для клеточной и молекулярной терапии (антибиопленочной, антипатогенной, альтернативной антибиотикам, иммуномодуляторной, ферментной, цитокиновой, поддерживающей вспомогательной, комбинированной). Разработанный скрининговый метод поможет конструированию расширенных по составу и спектру действия каскадных пролонгированных сетевых с повышенной надежностью пробиотических консорциумов и компартментов. Получаемые с помощью метода визуальные паттерны биопленок монокультур и смешанных культур в микропанели являются прогностическими, которые могут помочь в качестве дополнительного критерия при диагностике ранних нарушений (дисбиотических и патологических) нормофлоры человека, а также при выборе средств комбинированной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лахтин В.М., Корсун В.Ф., Лахтин М.В., Корсун Е.В. Изучение цитоагглютинирующих активностей (фитолектиновой, рассасывающей агглютинаты и агглютинирующей цветными примесями) // Прак. фитотер. – 2004. – № 3. – С. 9–16.
2. Лахтин В.М., Афанасьев С.С., Алешкин В.А., Несвижский Ю.В. и др. Стратегические аспекты конструирования пробиотиков будущего // Вестник РАМН. – 2008. – № 2. – С. 33–44.

3. Лахтин В.М., Лахтин М.В., Корсун В.Ф., Шендеров Б.А. Совместный потенциал лектинов пробиотических микроорганизмов и грибов в условиях организации и функционирования модельных эукариотических клеточных биопленок — для дальнейшего использования в клинической практике в составе фитокомпозиций // *Практ. фитотер.* — 2008. — № 2. — С. 11 — 17.

4. Лахтин В.М., Лахтин М.В., Агапова Ю.В., Беликова Ю.В. и др. Преимущества пробиотического консорциума «Ацилакт» в сравнении с ингредиентными штаммами с использованием алгоритма ранжирования качеств // *Научное пространство Европы: сб. материалов международной НПК, 7 — 15 апреля, 2012, Польша.* — Т. 32. — С. 50 — 57.

5. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Алешкин В.А., Афанасьев С.С. и др. Лектины и ферменты в биологии и медицине. — М.: Династия, 2010. — 496 с.

6. Лахтин М.В., Алешкин В.А., Лахтин В.М., Несвижский Ю.В. и др. Роль лектинов пробиотических микроорганизмов в жизнеобеспечении макроорганизма // *Вестник РАМН.* — 2010. — № 2. — С. 3 — 8.

7. Лахтин М.В., Алешкин В.А., Лахтин В.М., Галимзянов Х.М. и др. Поведение патогенных грибов рода *Candida* разных видов в присутствии пробиотических лектинов // *Астраханский медицинский журнал.* — 2011. — № 2. — С. 73 — 76.

8. Лахтин М.В., Алешкин В.А., Лахтин В.М., Афанасьев С.С. и др. Поведение *Candida tropicalis*

и *Candida krusei* в присутствии пробиотических лектинов // *Астраханский медицинский журнал.* — 2011. — № 3. — С. 97 — 101.

9. Лахтин М.В., Байракова А.А., Лахтин В.М., Алешкин В.А. и др. Кофункционирование лектинов мультикомпонентного пробиотика и потенциального пробиотического компартмента биотопа на примере авторегуляторной лактобациллярной системы // *Бюлл. ВСНЦ СО РАМН.* — 2012. — № 5 (87), Ч. 1. — С. 250 — 253.

10. Lakhtin M., Aleshkin V., Lakhtin V., Afanasiev S. et al. Probiotic lactobacillus and bifidobacterial lectins against *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus* clinical strains: new class of pathogen biofilm destructors // *Probiotics & Antimicrobial Proteins.* — 2010. — Vol. 2, N 3. — P. 186 — 196.

11. Lakhtin M., Lakhtin V., Aleshkin V., Afanasiev S. Lectins of beneficial microbes: system organization, functioning and functional superfamily // *Beneficial Microbes.* — 2011. — Vol. 2, N 2. — P. 155 — 165.

12. Lakhtin M., Lakhtin V., Bajrakova A., Aleshkin A. et al. Interaction of probiotic bacterial lectins to *Candida* species // *Materiály VIII mezinárodní vědecko-praktická conference «Věda a technologie: krok do budoucnosti»* — 2012. — Vol. 29. — P. 34 — 41.

13. Lakhtin M., Lakhtin V., Aleshkin A., Bajrakova A. et al. Lectin systems imitating probiotics: potential for biotechnology and medical microbiology // In: "Probiotics 2012", ed. by E.C. Rigobelo. — 2012. — P. 417 — 432.

Сведения об авторах

Лахтин Владимир Михайлович — доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора (125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, 10; тел.: (495) 708-02-62; e-mail: info@gabrich.com)

Байракова Александра Львовна — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия (125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, 10; тел.: (495) 708-02-62; e-mail: info@gabrich.com)

Лахтин Михаил Владимирович — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора (125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, 10; тел.: (495) 708-02-62; e-mail: info@gabrich.com)

Алешкин Андрей Владимирович — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора (125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, 10; тел.: (495) 708-02-62; e-mail: info@gabrich.com)

Афанасьев Станислав Степанович — заслуженный деятель науки РФ, профессор, доктор медицинских наук, заместитель директора ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия (125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, 10; тел.: (495) 708-02-62; e-mail: info@gabrich.com)

Алешкин Владимир Андрианович — заслуженный деятель науки РФ, профессор, доктор биологических наук, директор ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора (125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, 10; тел.: (495) 708-02-62; e-mail: info@gabrich.com)

М.Л. Лебедь¹, М.Г. Кирпиченко¹, В.В. Гуманенко², И.Н. Кинаш¹, С.Н. Бочаров^{1,2}**ИЗМЕНЕНИЕ КИСЛОРОДНОЙ ЁМКОСТИ И КОНЦЕНТРАЦИИ ЛАКТАТА КРОВИ
В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ СКЕЛЕТНОЙ ТРАВМЫ**¹ ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)² ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск)

Работа посвящена экспериментальному изучению изменений кислородной ёмкости и концентрации лактата крови в условиях множественной скелетной травмы. По результатам выполненных исследований установлено, что у 22 кроликов породы Шиншилла в условиях экспериментальной множественной скелетной травмы показатели, характеризующие кислородную ёмкость крови, не имели значимых изменений в течение семи суток после травмы. В первые 3 суток после травмы выявлен гипосидероз, который авторы связывают с системной воспалительной реакцией и считают причиной отчётливой тенденции к анемии, которая проявилась через неделю после травмы. У лабораторных животных на протяжении семи суток наблюдения после травмы выявлено значительное снижение концентрации лактата. На основании полученных данных авторы пришли к выводу об адекватной доставке кислорода тканям и отсутствии циркуляторной гипоксии у лабораторных животных экспериментальной группы при реализации толерантной (пассивной) адаптации в условиях множественной скелетной травмы.

Ключевые слова: кролики, множественная скелетная травма, кислородная ёмкость крови, лактат

**CHANGE OF OXYGEN CAPACITY AND LACTATE CONCENTRATION IN BLOOD
IN CONDITIONS OF EXPERIMENTAL MULTIPLE SKELETAL TRAUMA**M.L. Lebed¹, M.G. Kirpichenko¹, V.V. Gumanenko², I.N. Kinash¹, S.N. Bocharov^{1,2}¹ Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk² Irkutsk State Medical University, Irkutsk

The article is devoted to the experimental study of changes of oxygen capacity and blood lactate concentration in conditions of multiple skeletal trauma. As the result of the research we revealed that indices that characterize oxygen capacity of blood of 22 Chinchilla rabbits in conditions of experimental multiple skeletal trauma didn't have significant changes during first 7 days after trauma. In first 3 days after trauma hyposiderosis was detected that is connected, in authors' opinion, with system inflammatory reaction and is considered to be the reason of distinct tendency to anemia in a week after trauma. In laboratory animals during 7 days of observation after trauma significant decrease of concentration of lactate was determined. On the basis of obtained data authors concluded adequate delivery of oxygen to the tissues and absence of circulatory hypoxia in laboratory animals of an experimental group at the realization of tolerant (passive) adaptation in conditions of multiple skeletal trauma.

Key words: rabbits, multiple skeletal trauma, oxygen capacity of blood, lactate

ВВЕДЕНИЕ

Представляя доказательства, свидетельствующие в пользу толерантной (пассивной) адаптации у кроликов породы Шиншилла в условиях множественной скелетной травмы, мы продемонстрировали сопряжённую нисходящую динамику всех трёх показателей, характеризующих активность метаболизма: потребления кислорода, выделения углекислого газа и ректальной температуры [3]. Если снижение показателей газообмена может быть как проявлением гипобии, так и следствием нарушения транспорта газов, то гипотермия вне зависимости от своего происхождения закономерно уменьшает скорость биохимических реакций, снижая потребность в кислороде [2]. Прямая корреляционная связь между показателями газообмена и ректальной температуры указывает на то, что ведущей причиной снижения газообмена всё-таки являлся гипобии [3].

Тем не менее, полностью исключить нарушение транспорта газов у лабораторных животных в условиях множественной скелетной травмы

сложно. Среди механизмов нарушения транспорта газов при травме важное место занимают гипоперфузия тканей вследствие вазоспазма и уменьшение кислородной ёмкости крови, связанное с кровопотерей и системной воспалительной реакцией. Если патогенез постгеморрагической анемии хорошо изучен, то влияние воспаления на кислородную ёмкость крови в настоящее время является предметом дискуссий.

Локальная реакция на скелетную травму протекает в виде воспалительного процесса [4, 9]. При выраженном локальном воспалении некоторые цитокины (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10, TGF- β , INF- γ) проникают в кровоток и оказывают системные эффекты, что приводит к нарушению функции и проницаемости эндотелия капилляров, запуску синдрома ДВС, формированию отдалённых очагов системного воспаления, развитию органной дисфункции [4, 6, 7]. Суммарные эффекты, связанные с накоплением провоспалительных цитокинов в крови и реализацией их дистантных эффектов, формируют генерализованную системную вос-

палительную реакцию или синдром системного воспалительного ответа — SIRS (ССВО) [6, 7]. Помимо прочих эффектов, цитокины ослабляют пролиферацию и дифференциацию эритроидных предшественников посредством ингибирующего действия на рост бурст- и колониеформирующих единиц, в том числе за счёт дисрегуляции гомеостаза железа [1]. Под влиянием воспалительных стимулов, прежде всего интерлейкина-6, в печени усиливается синтез гепсидина, ответственного за снижение абсорбции железа в кишечнике и блокирование высвобождения железа из макрофагов. Недостаточность доступного для эритроидных предшественников железа нарушает биосинтез гема и ослабляет пролиферацию клеток [1].

В настоящем экспериментальном исследовании мы воспроизвели модель множественной скелетной травмы у кроликов породы Шиншилла. Технология нанесения множественной скелетной травмы не предполагала клинически значимой кровопотери, так же, как и технология забора образцов крови для лабораторных исследований в ходе эксперимента. Однако учитывая возможность развития анемии, не связанной с кровопотерей, мы изучили динамику кислородной ёмкости крови в условиях множественной скелетной травмы, а также динамику маркера циркуляторной гипоксии — молочной кислоты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования были кролики породы Шиншилла мужского пола в возрасте от 6 до 12 месяцев. Все манипуляции с животными производились на базе вивария научного отдела экспериментальной хирургии ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН, были одобрены этическим комитетом ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН и соответствовали «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных» и «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях».

В экспериментальной группе лабораторных животных воспроизвели модель множественной скелетной травмы. 22 животным в условиях общей анестезии производили стабилизацию костей правого предплечья и левой голени спицевым аппаратом внешней фиксации из 2 подсистем с последующей остеотомией костей

соответствующих сегментов в средней трети. Стандартное послеоперационное лечение включало внутримышечное обезболивание анальгином в дозе 400 — 500 мг/кг/сутки в течение 5 дней после операции, антибиотикопрофилактику линкомицином 50 — 70 мг/кг/сутки и инфузионную терапию раствором глюкозы 5% в дозе 50 — 60 мл/кг/сутки в течение 3 дней после операции. До операции, а также в 1-е, 3-и и 7-е сутки после операции всем животным производили забор венозной крови для определения количества эритроцитов, а также концентрации гемоглобина, сывороточного железа и молочной кислоты.

Статистическая обработка данных проводилась методами описательной статистики и сравнения выборок (U-критерий Манна — Уитни с поправкой Бонферрони при множественных сравнениях). Уровень статистической значимости принят равным 0,05. Обработка данных проводилась с использованием программы R (версия 2.13.1.) Результаты исследования представлены в виде медианы, 25^й и 75^й перцентилей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Отсутствие клинически значимой кровопотери в ходе выполнения операции остеосинтеза двух конечностей и нанесения множественной скелетной травмы подтверждалось отсутствием статистически значимых изменений показателей концентрации гемоглобина и количества эритроцитов у лабораторных животных экспериментальной группы в 1-е и 3-и сутки наблюдения (табл. 1). Только на 7-е сутки после операционной травмы наблюдалась тенденция к снижению показателей, характеризующих кислородную ёмкость крови.

Отчётливую тенденцию к снижению кислородной ёмкости крови через неделю после травмы мы связываем в первую очередь с системной воспалительной реакцией. Представленная на рисунке 1 динамика концентрации сывороточного железа подтверждает характерный для системного воспалительного процесса гипосидероз у кроликов экспериментальной группы в условиях множественной скелетной травмы.

В 1-е сутки после операции концентрация железа в сыворотке крови статистически значимо снижалась почти в 3 раза ($p < 0,001$). На 3-и сутки послеоперационной травмы показатель был также достоверно ниже исходного значения

Таблица 1

Концентрация гемоглобина и количество эритроцитов в крови у лабораторных животных экспериментальной группы

Показатели	Период наблюдения			
	до операции	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки
Концентрация гемоглобина крови (г/л)	120 (114; 125)	118 (102; 124)	122 (118; 129)	104 (93; 124)
p к дооперационному значению		0,449	0,382	0,073
Количество эритроцитов ($10^{12}/л$)	3,7 (3,7; 4,0)	3,7 (3,4; 4,0)	3,8 (3,7; 4,2)	3,4 (3,2; 4,0)
p к дооперационному значению		0,409	0,611	0,06

($p = 0,005$). К 7-м суткам после травмы показатель концентрации железа в сыворотке крови не имел достоверного отличия от дооперационного уровня ($p = 0,263$). Возвращение показателя концентрации железа в сыворотке крови к исходному уровню через 7 суток после травмы, на наш взгляд, было связано с перераспределением железа внутри организма, поскольку значимых внешних источников поступления железа не было. Лекарственные формы железа лабораторным животным не назначались, а рацион питания оставался стандартным.

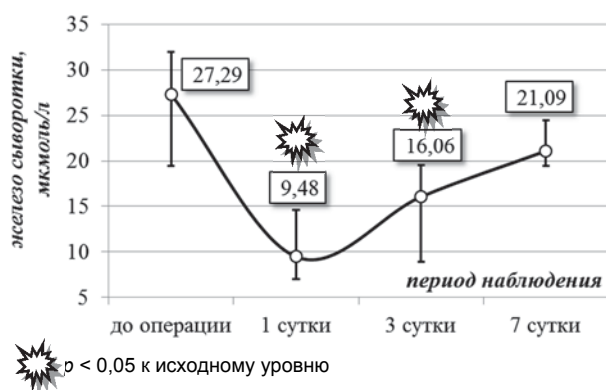


Рис. 1. Динамика концентрации сывороточного железа у кроликов экспериментальной группы ($n = 22$).

Наиболее часто в качестве маркера гипоксии, связанной с тканевой гипоперфузией, используют показатель концентрации в крови молочной кислоты (лактата) [5, 8, 11]. Динамика лактатемии у кроликов экспериментальной группы отражена на рисунке 2.

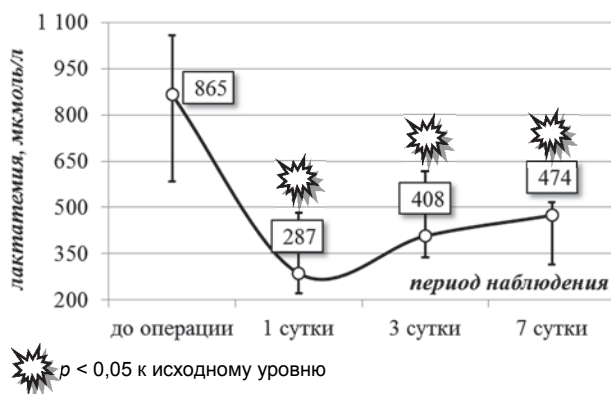


Рис. 2. Динамика лактатемии у кроликов экспериментальной группы ($n = 22$).

В послеоперационном периоде у лабораторных животных выявлено статистически достоверное снижение показателя, причём это снижение носило выраженный характер: от -67% ($p < 0,001$) в 1-е сутки до -45% ($p = 0,003$) к 7-м суткам.

Динамика концентрации молочной кислоты в крови лабораторных животных доказывает сохранение адекватной перфузии тканей в условиях множественной скелетной травмы. Значительное уменьшение показателя лактатемии после травмы свидетельствует о снижении интенсивности обменных процессов в органах с

высоким уровнем метаболизма (кишечнике, мозге, скелетных мышцах), приносящих наибольший вклад в продукцию лактата [8].

Полученные нами экспериментальные данные об изменении концентрации молочной кислоты у кроликов в условиях множественной травмы отличаются от результатов клинических наблюдений [12]. У пациентов, получивших тяжёлую травму, как правило, наблюдается повышение концентрации лактата как в артериальной, так и в венозной крови. Более того, показатель концентрации лактата используется в качестве критерия, предсказывающего исход заболевания (высокие значения показателя — неблагоприятного) [10].

На наш взгляд, причин расхождения результатов исследований может быть несколько. Во-первых, клинические наблюдения включают данные о случаях непреднамеренного получения тяжёлых травм, которые часто сопровождаются значимой кровопотерей. Развивающийся при гиповолемии компенсаторный вазоспазм является причиной гипоперфузии органов и тканей, гипоксии и лактатацидоза. Важно при этом заметить, что повышенная концентрация молочной кислоты может сохраняться у пациентов даже на фоне проведения интенсивной терапии, направленной на коррекцию связанных с кровопотерей нарушений.

Вторая причина заключается в разном подходе к ведению пациентов и экспериментальных животных. Идеология лечебного процесса у травматологических больных состоит в поддержании нормальных показателей функционирования систем жизнеобеспечения и создания условий для восстановления опорно-двигательной системы. Однако вопрос о том, насколько нормальные параметры функционирования органов соответствуют реальным потребностям, а главное, возможностям организма в условиях травмы, остаётся открытым.

В настоящем исследовании в соответствии с поставленными целями и задачами мы наблюдали спонтанную адаптацию лабораторных животных в условиях множественной скелетной травмы на фоне минимального стандартного лечения. Терапия не менялась даже при очевидных изменениях функции витальных систем. Выводы об адаптивном или дезадаптивном характере изменений мы делали, опираясь на показатели результата, прежде всего — на показатели летальности. Благодаря выбранному подходу к ведению экспериментальных животных, мы получили возможность исследовать течение травматической болезни при значительном отклонении показателей функционирования организма и сделать обоснованные выводы о характере этих изменений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог результатам исследования соответствия потребления кислорода метаболическим потребностям организма, мы пришли к выводу об адекватной доставке

кислорода тканям и отсутствию гипоксии у лабораторных животных экспериментальной группы при реализации толерантной (пассивной) адаптации в условиях множественной скелетной травмы. Показатели, характеризующие кислородную ёмкость крови, не имели значимых изменений в течение семи суток после травмы. Посттравматическая системная воспалительная реакция вызывала гипосидероз и являлась главной причиной отчётливой тенденции к анемии через неделю после операции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреичев Н.А., Балева Л.В. Анемии. Анемия хронических заболеваний — Казань: КГМУ, 2010. — 75 с.
2. Баканов А.Ю., Самсонова Н.Н., Акимов И.В. Интраоперационная оценка адекватности температурных режимов искусственного кровообращения при операциях на клапанах сердца // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 2005. — № 4. — С. 25—31.
3. Бочаров С.Н., Кулинский В.И., Виноградов В.Г., Лебедь М.Л. и др. Изменения активности метаболизма и гормонального профиля после множественной скелетной травмы в эксперименте // Сибирский медицинский журнал. — 2011. — № 2. — С. 90—93.
4. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология (с основами иммунопатологии). — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. — 656 с.
5. Интенсивная терапия. Реанимация. Первая помощь: Учебное пособие / Под ред. В.Д. Малышева. — М.: Медицина. — 2000. — 464 с.
6. Лейдерман И.Н. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН). Метаболические основы (Лекция часть 1) // Вестник интенсивной терапии. — 1999. — № 2. — С. 11—17.
7. Руднов В.А. От локального воспаления к системному: выход на новые представления патогенеза критических состояний и перспективы терапии / Интенсив. тер. — 2006. — № 1. — С. 64—69.
8. Торшин В.А. Клиническое значение уровня лактата крови в лабораторной экспресс-диагностике // Справочник заведующего КДЛ. — 2006. — № 11. — С. 43—49.
9. Травматическая болезнь и ее осложнения / Под ред. С.А. Селезнева, С.Ф. Багненко, Ю.Б. Шапота, А.А. Курыгина. — СПб.: Политехника, 2004. — 414 с.
10. Christensen M.C., Parr M., Tortella B.J., Malmgren J. et al. Global differences in causes, management, and survival after severe trauma: the recombinant activated factor VII phase 3 trauma trial // J. Trauma. — 2010. — Vol. 69 (2). — P. 344—352.
11. Jesse D.B. Clinical use of lactate testing in shock states // Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain. — 2007. — Vol. 26, Iss. 1. — P. 35—39.
12. Hung K.K.C., Graham C.A. Serum lactate as a marker for mortality in patients presenting to the emergency department with trauma // Emerg. Med. J. — 2009. — Vol. 26, Iss. 2. — P. 118—119.

Сведения об авторах

Лебедь Максим Леонидович — кандидат медицинских наук, врач-анестезиолог отделения анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: 8 (3952) 29-03-58; e-mail: scrss.irk@gmail.com)

Кирпиченко Михаил Геннадьевич — врач-анестезиолог отделения анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии»

Гуманенко Виталий Викторович — ассистент кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ с курсом нейрохирургии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Кинаш Ирина Николаевна — кандидат биологических наук, врач-лаборант клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

Бочаров Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии»

С.А. Лепехова^{1, 2, 3}, О.А. Гольдберг¹, К.А. Апарцин^{1, 2, 3}, М.В. Прокопьев^{1, 4}

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К КЛЕТОЧНОЙ КОРРЕКЦИИ ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ОСТРОМ ТОКСИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ. МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА СПОСОБА ЛЕЧЕНИЯ

¹ ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)

² ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск)

³ ФГБУН «Иркутский научный центр» СО РАН (Иркутск)

⁴ ГБУЗ «Иркутская орден «Знак почета» областная клиническая больница» (Иркутск)

Представленная работа посвящена оценке морфологических изменений в печени у экспериментальных животных с острой печеночной недостаточностью, вызванной токсическим повреждением печени, под влиянием ксенотрансплантации культуры криоконсервированных клеток печени и изолированных криоконсервированных неонатальных гепатоцитов.

Установлено, что к шестым суткам в печени у животных с ксенотрансплантацией культуры криоконсервированных клеток печени преобладают неповрежденные гепатоциты с одновременным уменьшением числа вакуолизированных клеток, сохранность балочной структуры, уменьшение жировых включений. При трансплантации изолированных неонатальных гепатоцитов количество гепатоцитов с сохраненной структурой снижалось, а количество поврежденных гепатоцитов — возрастало. Таким образом, клетками выбора коррекции острого токсического повреждения печени являются культивированные криоконсервированные клетки печени.

Ключевые слова: острая печеночная недостаточность, клетки печени, трансплантация, морфология

DIFFERENTIATED APPROACH TO CELL CORRECTION OF ACUTE HEPATIC FAILURE AT THE ACUTE TOXIC INJURY. MORPHOLOGICAL BASIS OF CHOOSING THE WAY OF TREATMENT

S.A. Lepekhova^{1, 2, 3}, O.A. Goldberg¹, K.A. Apartsin^{1, 2, 3}, M.V. Prokopyev^{1, 4}

¹ Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk

² Irkutsk State Medical University, Irkutsk

³ Irkutsk Scientific Center, Irkutsk

⁴ Irkutsk Regional Clinical Hospital

The article is devoted to the estimation of morphological changes in liver of experimental animals with acute hepatic failure caused by toxic injury of liver under the influence of xenotransplantation of culture of cryopreserved cells of liver and isolated cryopreserved neonatal hepatocytes.

It was determined that undamaged hepatocytes with simultaneous decrease of number of vacuolated cells, preservation of beam structure, decrease of fat insertions prevailed in the liver of animals with xenotransplantation of culture of cryopreserved cells of liver to the 6th day. At the transplantation of isolated neonatal hepatocytes number of hepatocytes with undamaged structure decreased and number of damaged hepatocytes increased. Thus, cultivated cryopreserved cells of liver are the cells of choice of correction of acute toxic liver injury.

Key words: acute hepatic failure, cells of liver, transplantation, morphology

Неудовлетворительные результаты лечения больных с острой печеночной недостаточностью с использованием традиционных методов лечения диктуют необходимость поиска новых методов. По мнению многих исследователей, наиболее перспективным направлением в лечении печеночной недостаточности является использование «клеточной терапии», включающей изолированные ксено- или аллогепатоциты [3, 6]. В настоящее время механизм действия клеток печени, применяемых для коррекции печеночной недостаточности, нельзя считать выясненным окончательно. Обсуждаются виды клеток и способы их введения.

Ряд авторов полагает, что лечебный эффект в основном связан с органозамещающей функцией [4, 6].

Однако известно, что трансплантированные изолированные гепатоциты не столько увеличивают функционирующую массу печени, сколько

изменяют гуморальные и молекулярные механизмы, отвечающие за активацию функций оставшихся гепатоцитов реципиента и регенерацию путем выработки регуляторных пептидов, среди которых ведущая роль принадлежит факторам роста [5, 7, 8].

Для оценки дифференцированного подхода к клеточной коррекции острой печеночной недостаточности при остром токсическом повреждении печени было проведено морфологическое исследование.

Целью настоящего исследования была оценка морфологических изменений в печени у экспериментальных животных с острой печеночной недостаточностью, вызванной токсическим повреждением печени, под влиянием ксенотрансплантации культуры криоконсервированных клеток печени и изолированных криоконсервированных неонатальных гепатоцитов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе научного отдела экспериментальной хирургии с виварием ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН.

Животных содержали в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище соответственно нормативам ГОСТа «Содержание экспериментальных животных в питомниках НИИ» (вет. удостоверение 238 № 0000023 от 28 ноября 2011 г., служба ветеринарии Иркутской области). В эксперимент включали крыс-самцов породы Вистар в возрасте не менее 6 месяцев, весом 200 – 250 г. Опыты на животных выполнялись в соответствии с правилами гуманного обращения с животными, которые регламентированы «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденных Приказом МЗ СССР № 742 от 13.11.84 г. «Об утверждении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» и № 48 от 23.01.85 г. «О контроле за проведением работ с использованием экспериментальных животных», а также основывались на положениях Хельсинской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации от 1964 г., дополненной в 1975, 1983 и 1989 гг.

У всех экспериментальных крыс моделировали острое токсическое повреждение печени (ОТП). Моделирование ОТП печени выполняли путем подкожного введения четыреххлористого углерода (ЧХУ) чистого для анализов (ЧДА) из расчета 0,5 мг\100г массы животного по А. Фишеру (1961) [2].

Через сутки после индукции острого токсического повреждения печени животных относили к экспериментальным группам методом случайного распределения, таким образом, в исследование вводили животных с индуцированной ОПН. Отправной точкой эксперимента было введение крысам препарата, определяющего в дальнейшем их групповую принадлежность. Проведено исследование морфологических изменений под влиянием ксенотрансплантации криоконсервированной культуры эмбриональных клеток свиной печени (КТ ККП) (1.1), ксенотрансплантации криоконсервированных неонатальных гепатоцитов (КТ НГ)

(1.2) после введения физиологического раствора (1.3), лекарственного препарата гептрал (1.4) и питательной среды для культивирования клеток печени (1.5).

Распределение животных на группы в зависимости от характера воздействия представлено в таблице 1.

Клетки печени получали по оригинальной методике (ферментативно-механический способ дезагрегации). Суспензию клеток в концентрации 2×10^6 в 1 мл вводили инъекционно в подкожно-жировую клетчатку передней брюшной стенки через сутки после введения четыреххлористого углерода.

Для световой микроскопии материал фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина. Исследовали депарафинированные срезы, окрашенные гематоксилином и эозином, ПАС-реакцией и с окраской на липиды.

Препараты исследовали в фотомикроскопе 111 (К. Цейсс, Германия). Для определения клеточного состава ткани печени, выведенных из эксперимента животных на 2-е, 5-е, 11-е сутки эксперимента проводили количественную оценку методом счетного квадрата по Автандилову с использованием окуляр-микрометра [1].

С помощью окулярной морфометрической сетки подсчитывали количество паренхиматозных клеток и непаренхиматозных клеточных элементов (площадь каждого поля зрения составляла 25600 мкм²) на препаратах печени 6 крыс каждой группы. Подсчет паренхиматозных клеток по диаметру ядер ГЦ (7, 9, 12 мкм и более). Среди непаренхиматозных клеток определяли клетки Купфера (КК), эндотелиоциты, лимфоциты, сегментоядерные лейкоциты. Для оценки морфологических изменений применяли интегрированные показатели — коэффициенты соотношения паренхиматозных и непаренхиматозных клеток [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование морфологии печени крыс основной 1.1 и контрольных групп 1.2 – 1.5 на 2-е сутки эксперимента при световой микроскопии выявило однотипные изменения, характерные для острого токсического повреждения: центрлобулярные коагуляционные некрозы гепатоцитов, вакуолизация

Таблица 1

Характеристика экспериментальных групп

Распределение животных на группы и методы исследования в первой серии экспериментов			
№ п/п	Характер воздействия	Кол-во животных	Методы исследования
1.1	Подкожная инъекция 2×10^6 криоконсервированной ККП в 1 мл взвеси	20	световая микроскопия, электронная микроскопия
1.2	Подкожная инъекция 2×10^6 криоконсервированных НГ в 1 мл взвеси	20	
1.3	Подкожная инъекция 1 мл физиологического раствора	20	
1.4	Подкожная инъекция 0,5 мл гептрала	20	
1.5	Подкожная инъекция 1 мл питательной среды	20	
Всего		100	

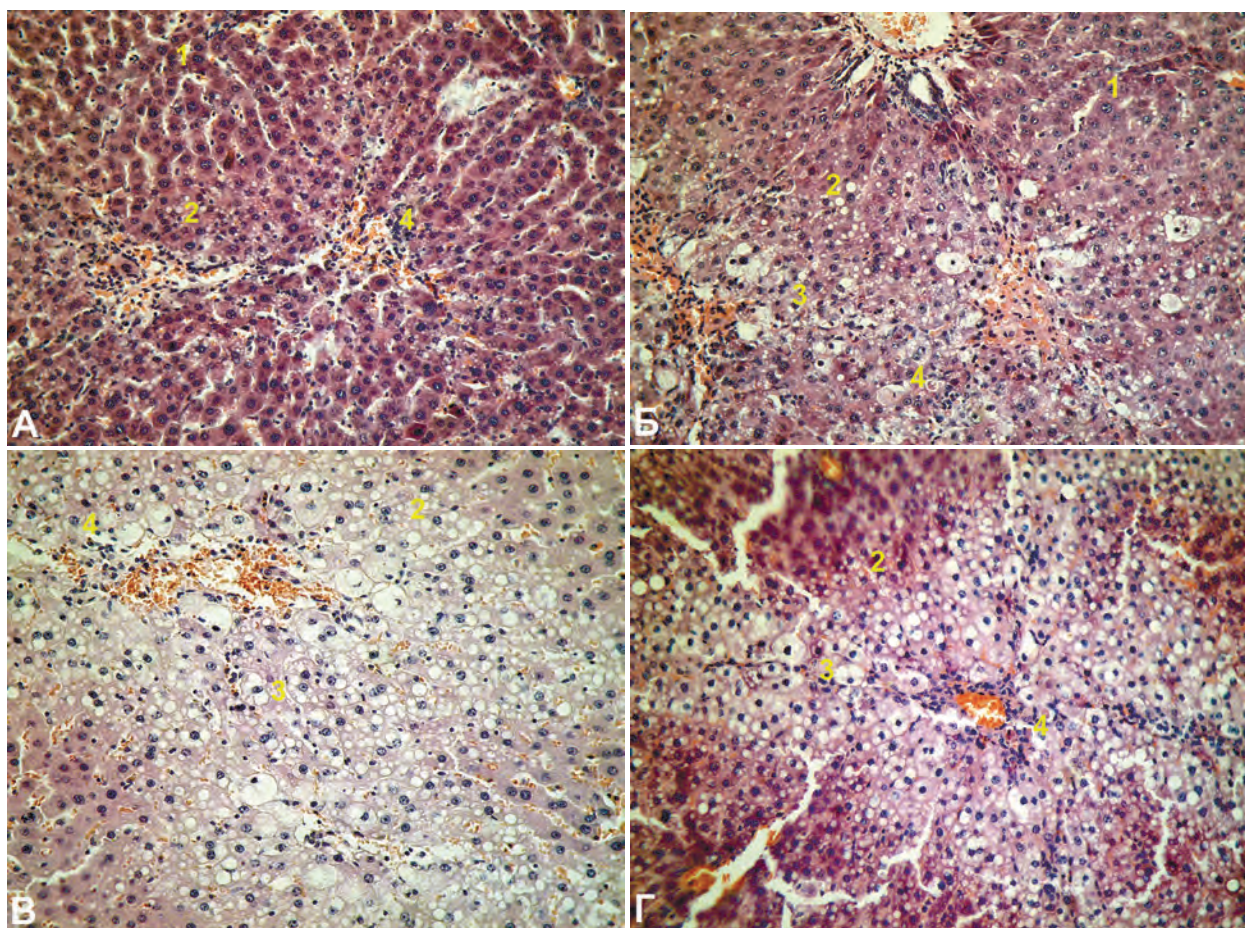


Рис. 1. Структура печени при ОТП, 4-е сутки эксперимента, световая микроскопия: А – основная группа 1.1; Б – контрольная группа 1.2; В – контрольная группа 1.3; Г – контрольная группа 1.4; 1 – балки ГЦ; 2 – вакуолизированные ГЦ; 3 – очаги, соответствующие локализации липидов при окраске суданом III; 4 – макрофаги, лейкоциты, лимфоциты. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 150$.

гепатоцитов и их липидная инфильтрация, участки дискомплексации балочных структур.

Различия патоморфологической картины становились заметными на 4-е сутки эксперимента (рис. 1).

В отличие от картины выраженных деструктивных изменений, характерной для контрольных групп (расширение синусоидальных капилляров со скоплениями эритроцитов; скопления нейтрофилов и лимфоцитов около некротически измененных гепатоцитов; увеличенные в объеме, выступающие в просвет капилляров ядра ретикулоэндотелиальных клеток; прогрессирующая или тотальная жировая и гидропическая дистрофия гепатоцитов), изменения в печени животных основной группы с ксенотрансплантацией криоконсервированной культуры клеток печени были умеренными. Так, выявляли полнокровие сосудов, гидропическую и балонную дистрофию единичных гепатоцитов, мононуклеарную инфильтрацию. Характерным было восстановление архитектоники балок. Отметим, что в группе 1.2 с ксенотрансплантацией криоконсервированных неонатальных гепатоцитов изменения были менее выраженными, чем в других контрольных группах, но более выраженными, по сравнению с группой, где выполняли

ксенотрансплантацию криоконсервированной культуры клеток печени.

К шестым суткам исследования (рис. 2) в печени животных основной группы 1.1 с ксенотрансплантацией криоконсервированной культуры клеток печени отмечали небольшое количество вакуолизированных гепатоцитов, восстановление архитектоники балок. В контрольной группе 1.2 с ксенотрансплантацией криоконсервированных неонатальных гепатоцитов отмечали выраженные изменения, характерные для токсического повреждения с явлениями гидропической, жировой дистрофии гепатоцитов; мостовидными некрозами гепатоцитов. В контрольной группе 1.4 нарастают явления жировой и гидропической дистрофии до 1/2 – 2/3 паренхимы печени, сохраняется дискомплексация балочных структур.

Для количественной оценки гепатопротективных эффектов ксенотрансплантации весь спектр клеток печени крысы был условно разделен нами на три группы. Выделяли ГЦ без признаков повреждения и ГЦ с разной степенью вакуолизации цитоплазмы (с крупными вакуолями) и непаренхиматозные фагоцитирующие клетки (макрофаги, нейтрофильные лейкоциты, эндотелиальные клетки) (табл. 2).

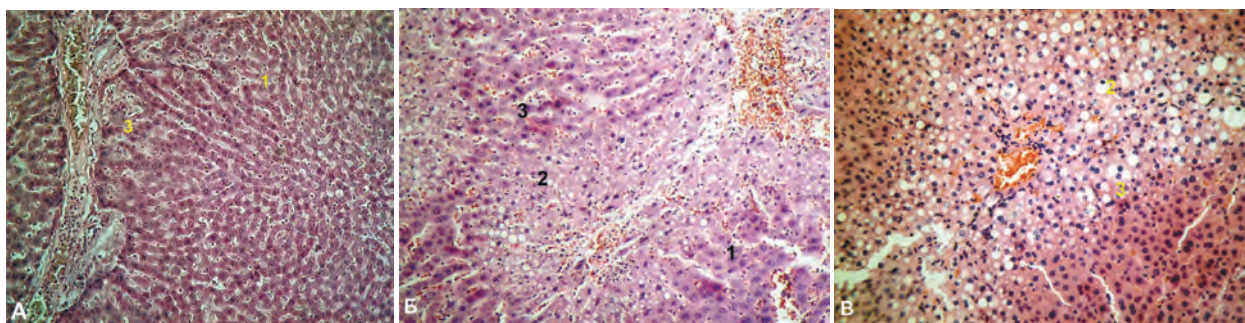


Рис. 2. Структура печени при ОТП, 6-е сутки эксперимента, световая микроскопия: А – основная группа 1.1; Б – контрольная группа 1.2; В – контрольная группа 1.4; 1 – балки ГЦ; 2 – вакуолизированные ГЦ; 3 – дисконкомплексация балочных структур. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 150$.

Таблица 2

Результаты количественной морфометрии печени животных по данным световой микроскопии в первой серии экспериментов (медиана, квартили)

Клеточные элементы	Сутки	Экспериментальные группы				
		1.1	1.2	1.3	1.4	1.5
Сохранившиеся гепатоциты	4-е	30,6*; ** (27,8–34,6)	24,0*; ** (23,0–25,0)	14,6*; ***; **** (13,8–16,8)	14,9*; ***; **** (11,4–17,0)	15,6*; ***; **** (14,0–16,0)
	6-е	47,6# (34,6–56,6)	33,5*; ***; # (30,0–36,0)	–	13,6*; ***; **** (12,0–15,6)	–
Норма		49,3 (46,4–52,0)				
Вакуолизированные гепатоциты	4-е	2,9*; ** (1,8–4,4)	5,7*; ** (3,4–6,4)	16,0*; ***; **** (15,0–16,8)	16,2*; ***; **** (11,6–21,8)	15,7*; ***; **** (10,6–17,2)
	6-е	1,0# (1,0–2,0)	5,6*; *** (4,6–7,1)	–	17,2*; ***; **** (14,8–18,4)	–
Норма		0				
Непаренхиматозные клетки печени	4-е	14,3 (12,6–17,4)	14,5 (12,9–16,8)	19,6*; ***; **** (18,0–21,8)	22,6*; ***; **** (21,4–23,2)	16,6* (14,4–18,4)
	6-е	20,2*; # (14,4–27,2)	15,6 (13,9–17,5)	–	19,2*; # (17,6–19,8)	–
Норма		11,0 (8,0–12,0)				

Примечания: * – значимые различия по критерию Даннета, в сравнении с нормальным показателем ($p_0 \leq 0,05$); ** – значимые различия по критерию Ньюмана – Кейлса, по сравнению с 1.3 ($p_{N-K} \leq 0,05$); *** – значимые различия по критерию Манна – Уитни, по сравнению с группой 1.1 ($p_U \leq 0,05$); **** – значимые различия по критерию Манна – Уитни, по сравнению с группой 1.2 ($p_U \leq 0,05$); # – значимые различия по критерию Вилкоксона, по сравнению с предыдущим показателем в той же группе ($p_W \leq 0,05$).

Соотношение клеточных элементов в печени животных основной и контрольных групп оказалось различным к 4-м суткам эксперимента. В основной группе удельный вес неповрежденных гепатоцитов был существенно ($p_U \leq 0,0001$) выше, а вакуолизированных – ниже ($p_U \leq 0,0001$), чем в контроле (1.3–1.5).

К 6-м суткам выявлено достоверное повышение ($p_W = 0,008$) количества неповрежденных ГЦ в печени крыс основной группы с одновременным уменьшением ($p = 0,001$) числа вакуолизированных клеток. В группах контроля, напротив, количество гепатоцитов с сохраненной структурой несколько снижалось, а поврежденных – возрастало. Лишь в отношении пула фагоцитирующих клеток был определен однонаправленный сдвиг – количество этих элементов не имело межгрупповых различий и существенно ($p < 0,03$) возрастало к следующему сроку исследования, по сравнению с предыдущим.

Установлено, что к 6-м суткам в печени у животных с ксенотрансплантацией культуры криоконсервированных клеток печени преобладают

неповрежденные гепатоциты с одновременным уменьшением числа вакуолизированных клеток, сохранность балочной структуры; уменьшение жировых включений. При трансплантации изолированных неонатальных гепатоцитов, количество гепатоцитов с сохраненной структурой снижалось, а поврежденных – возрастало. Таким образом, клетками выбора являются культивированные криоконсервированные клетки печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Морфометрия в патологии. – М.: Медицина, 1973. – 248 с.
2. Лепехова С.А., Апарцин К.А., Прокопьев М.В., Гольдберг О.А. Экспериментальное исследование эффектов ксенотрансплантации клеток печени // Анналы хирургической гепатологии. – 2006. – Т. 11, № 3. – С. 49.
3. Фишер А. Физиология и экспериментальная патология печени. – Будапешт, 1961. – 230 с.
4. Castell J.V., Gómez-Lechón M.J. Liver cell culture techniques // Methods Mol. Biol. – 2009. – Vol. 481. – P. 35–46.

5. Heping Y. et al. Effects of hepatocyte growth factor on glutathione synthesis, growth, and apoptosis in cell // Exp. Cell Res. — 2008. — Vol. 314, N 2. — P. 398 — 412.

6. Liu K.X., Kato Y., Matsumoto K., Nakamura T. et al. Characterization of the enhancing effect of protamine on the proliferative activity of hepatocyte growth factor in rat hepatocytes // Pharm Res. — 2009. — Vol. 26, N 4. — P. 1012 — 1021.

7. Shimizu M., Takakuwa Y., Nitta S. et al. Study of stimulation-secretion coupling in a flow culture system: periodic secretion of hepatocyte growth factor by interleukin-1 alpha-stimulated human embryonic lung fibroblasts // Biochem. Biophys. Acta. — 2001. — Vol. 1244, N 2 — 3. — P. 357 — 362.

8. Weber A. et al. Hepatocyte transplantation in animal models // Liver Transpl. — 2009. — Vol. 15, N 1. — P. 7 — 14.

Сведения об авторах

Лепехова Светлана Александровна — доктор биологических наук, заведующая научным отделом экспериментальной хирургии с виварием ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664003, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; тел.: 8 (3952) 40-76-67)

Гольдберг Олег Аронович — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патоморфологии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664003, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; тел.: 8 (3952) 40-76-66)

Апарцин Константин Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора центра по научно-лечебной работе ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; тел.: 8 (3952) 40-78-25)

Прокопьев Максим Владимирович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН, заведующий операционным блоком ГБУЗ «Иркутская областного «Знак почета» областная клиническая больница»

Л.М. Соседова

К ВОПРОСУ О БИОБЕЗОПАСНОМ УРОВНЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫХ ДРОЖЖЕПОДОБНЫХ ГРИБОВ-ПРОДУЦЕНТОВ

Ангарский филиал ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН – НИИ медицины труда и экологии человека (Ангарск)

Проведенными исследованиями установлена фактическая дозовая аэрогенная нагрузка микроорганизмов-продуцентов кормового белка на организм работающих двух предприятий биотехнологической промышленности. Количественная величина уровней загрязнения воздуха рабочей зоны позволила выявить зависимость производственно-обусловленной заболеваемости, миконосительства и специфической резистентности организма от дозовой нагрузки микроорганизмов-продуцентов. Выделены следующие уровни риска: минимальный, когда фактическая дозовая нагрузка не выходит за пределы нормативной; повышенный, когда фактическая дозовая нагрузка превышает нормативную до 6,5 раз; высокий, когда кратность превышения составляет свыше 6,5 раз. Частота выявления критериально-значимых показателей донозологической диагностики (сочетание миконосительства с положительными результатами аллерготестов БТ и РТМЛ) в зоне минимального риска, постепенно нарастая, является в то же время незначительной. По мере увеличения дозовой нагрузки возрастает и количество работающих с сочетанием указанных признаков. В зоне высокого риска наблюдается резкий подъем частоты выявления показателей, являющихся критериями донозологической диагностики профессионального риска. Предложенные критерии риска развития профессиональной и производственно-обусловленной патологии позволят профпатологам и цеховым врачам связать возникшие нарушения в состоянии здоровья работающих с воздействием профессионального микробного фактора даже в случае отсутствия превышения ПДК микроорганизмов-продуцентов в воздухе производственных помещений. На данном этапе исследований не представляется возможным рекомендовать безопасный для организма уровень воздействия микроорганизмов-продуцентов кормового белка, так как даже минимальная дозовая нагрузка приводит к формированию миконосительства, специфическим изменениям иммунной системы и повышенным уровням производственно-обусловленной заболеваемости. Анализируя результаты проведённой работы, можно заключить, что концепция пороговости при регламентировании ПДК для условно-патогенных микроорганизмов-продуцентов нуждается в уточнении и возможной ее корректировке, а дозовая нагрузка микроорганизмов-продуцентов с позиций дозо-эффектных зависимостей требует более осторожного подхода к ее оценке для предприятий биотехнологического синтеза.

Ключевые слова: микроорганизмы, продуценты, рабочие, дозовая нагрузка

TO THE QUESTION OF BIOSAFE LEVEL OF EXPOSURE OF RELATIVELY-PATHOGENIC YEAST-LIKE MYCOTIC SUBSTANCES

L.M. Sosedova

Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology – FSBE «ESSC HE» SD RAMS, Angarsk

Performed studies showed an actual dosed aerogenic load of microorganisms-producers of a fodder-protein on the organisms of workers of two enterprises of microbiological industry. A quantitative value of air pollution levels of a working zone allowed to reveal the dependence of a production-induced morbidity, mico-carrying and a specific resistance of organism to a dosed load of microorganism-producers. The following levels of risk were identified: minimum when the actual dosed load does doesn't exceed the limits of the normative; increased when the actual dosed load exceeds the normative up to 6,5 times; high when the ratio of the excess is more than 6,5 times. The frequency of detection of criteria significant indices of prenosological diagnostics (combination of mico-carrying with positive results of allergotests) in the zone of minimal risk gradually grows and is insignificant at the same time. While the dosed load is growing the number of working with a combination of these symptoms increases too. In the zone of high risk there is a sharp rise of frequency of detection of indices, that are the criteria of prenosological diagnostics of professional risk. The proposed criteria of risk of the development of vocational and production-induced pathology will allow occupational pathologists and craft physicians to link the resulting violations in the health status of employees with an action of professional microbial factor even in the absence of the maximum allowable concentration of microorganisms-producers in the air of industrial premises. A safe level of exposure to microorganism-producers of a fodder protein cannot be recommended on this stage of the study, because even a minimal dosed load would lead to forming myco-carrying, specific alterations of an immune system and higher levels of production-induced morbidity. While analyzing the results of the conducted work we can conclude that the concept of limen concentration at the regulation of maximum allowable concentration for relatively-pathogenic microorganisms-producers needs to be clarified and its possible adjustment and dosed load of microorganisms-producers of the positions dose-spectacular dependencies requires more cautious approach to the evaluation for the enterprises of biotechnological synthesis.

Key words: microorganisms, producers, employees, dosed load

Высокая рентабельность и широкая потребность в продукции для медицины, ветеринарии, сельского хозяйства, пищевой и химической отраслей позволяет отнести промышленную биотехнологию к наиболее перспективным отраслям

производства, выпускающим широкий ассортимент продукции. Это антибиотики, витамины, ферменты, вакцины, гормоны, аминокислоты и нуклеотиды, комплемент и препараты крови, иммуномодуляторы и антитела, диагностические

сердечно-сосудистые, противоопухолевые и прочие фармакологические препараты; пищевые и кормовые белки, биологические средства защиты растений, инсектициды, сахара, спирты, липиды, дрожжи, органические и неорганические кислоты, бутанол, ацетон и многие другие вещества, без которых немислима сегодняшняя жизнь. Особенности технологического процесса дают возможность сделать микробиологическую отрасль экологически безопасной, не имеющей отходов.

Из всех видов биотехнологических продуктов наибольший удельный вес в нашей стране занимают кормовые белковые добавки, выпуск которых в настоящее время осуществляют около 100 гидролизно-дрожжевых и биохимических заводов, производящих в год до 300 тысяч тонн кормовых дрожжей. На опытно-промышленных установках внедряются новые технологические процессы получения новых видов продукции микробиологического синтеза. Например, из отрубей, зерна, мелассы путем микробиологического синтеза производится кормовая белковая смесь — белотин. Однако успехи биотехнологических разработок сдерживает реальная опасность возникновения биологического загрязнения, являющегося следствием низкого технического и технологического уровня существующих производств. На сегодняшний день наблюдается значительное отставание в решении токсико-гигиенических и экологических проблем биологического загрязнения, по сравнению с аналогичными исследованиями химических веществ [9].

На Пленуме Научного совета по экологии человека и гигиене окружающей среды РАМН и МЗ РФ, посвященном методологическим проблемам изучения, оценки и регламентирования биологических факторов сделан акцент на дальнейшем развитии исследований по обеспечению безопасности населения и работающих при контакте с промышленными микроорганизмами-продуцентами и необходимости разработки методических подходов к гигиеническому нормированию микроорганизмов, используемых в биотехнологических процессах [9].

Существовавшая многие годы в медицине труда и токсикологии концепция пороговости действия вредных факторов и основанные на ней величины ПДК и ПДУ должны гарантировать сохранение здоровья и являться основой безопасности при условии обязательного их соблюдения на рабочих местах. Необходимой при этом фрагментом исследований должна быть корректировка установленных в эксперименте величин ПДК и ПДУ вредных факторов с результатами их клинико-гигиенической апробации, так как не всегда можно полностью экстраполировать патологические эффекты, развивающиеся у лабораторных животных, на человеческий организм [3]. При прогнозировании профессиональной заболеваемости до сих пор считается определяющим принцип «доза — эффект» [2, 4, 6]. Вместе с тем, с одной стороны, ПДК и ПДУ не всегда соблюдаются, а с другой стороны, формируется мнение, что в некоторых случаях они являются недостаточными для

обеспечения безопасных условий труда [11, 14]. По-видимому, не во всех случаях регламентация вредных факторов, основанная на определении пороговых и подпороговых доз в токсикологическом эксперименте, является достаточно надежной для организма работающих.

При оценке биобезопасности промышленных микроорганизмов также используются общие методологические принципы нормирования вредных веществ в объектах окружающей среды: определение порогового уровня биологического воздействия и установление гигиенического норматива в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе населенных мест [15]. При этом обязательным условием с целью корректировки экспериментально установленных ПДК является проведение клинико-гигиенических исследований, которое практически в настоящий момент не выполняется.

В связи с этим целью наших исследований явилась клинико-гигиеническая апробация в натуральных условиях безопасного уровня воздействия на работающих дрожжеподобных грибов рода Кандида в воздухе рабочей зоны.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились на Ангарском биотехнологическом заводе (АБЗ) и Братском биолесохимическом заводе (ББЗ), имеющих аналогичную принципиальную схему технологических процессов по выпуску кормового белка. В качестве продуцентов на заводах применялись условно-патогенные дрожжеподобные грибы: рода Кандида (АБЗ) и рода Трихоспорон (ББЗ), характеризующиеся однотипными морфолого-биологическими особенностями и общностью антигенной структуры клеток [2]. Вышесказанное позволило нам провести сравнение полученных показателей среди работающих двух заводов.

Исследования включали оценку среднесменной концентрации микроорганизмов-продуцентов (МОП) и фактической дозной нагрузки на организм работающих в течение смены, Миконосительство дрожжеподобных грибов-продуцентов в ротовой полости и носоглотке исследовалось у 166 работающих. Специфический иммунный ответ организма на воздействие МОП изучался с помощью реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) и базофильного теста (БТ), отражающих повышенную чувствительность замедленного и немедленного типов (356 анализов). Заболеваемость с временной утратой трудоспособности (ЗВУТ) рассчитывалась по общепринятым в гигиене методам.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Принимая во внимание утвержденную ПДК МОП (500 кл/м^3) [8] и расчеты минимального дыхательного объема легких ($0,81 \text{ м}^3/\text{час}$), длительность смены (12 часов), нами определена нормативная среднесменная дозная нагрузка на организм работающих в биотехнологических производствах кормового белка — 4860 клеток МОП. Фактическая же дозная нагрузка МОП, получаемая рабочими основ-

Таблица 1

Фактическая дозная нагрузка микроорганизмов-продуцентов на организм работающих различных профессиональных групп Братского и Ангарского биотехнологических заводов при 12-часовой рабочей смене

Категории профессий работающих	Интегральная среднесменная концентрация МОП (кл/м³)	Среднесменная дозная нагрузка МОП (кл)	Превышение показателей дозной нагрузки на ББЗ к заводу АБЗ	Кратность превышения нормативной нагрузки
Сепараторщики	10097.8 ± 42.9 228.9 ± 3.6	98150.5 2224.9	44,1	$\frac{20.2}{0.45}$
Операторы выращивания	3233.2 ± 19.3 26.0 ± 0.48	31426.7 252.72	124,3	$\frac{6.46}{0.05}$

Примечание: над чертой – показатели работающих ББЗ; под чертой – показатели работающих АБЗ.

ных профессий за 12-часовую смену и рассчитанная нами с учетом среднесменных концентраций, значительно отличается от нормативной (табл. 1).

Реальная среднесменная экспозиция микроорганизмов сепараторщиков на ББЗ превышает нормативную в среднем в 20,2 раза, кроме этого на организм работающих воздействуют усугубляющие производственные факторы: комплекс химических веществ, включающих фурфурол, аэрозоль серной кислоты, фенол, щелочь, а также высокая влажность воздуха производственных помещений. Следствием неблагоприятного влияния на сепараторщиков совокупности чрезмерно высокой экспозиции действующих факторов явились высокий уровень нетрудоспособности лиц обоего пола, значительная частота и интенсивность показателей специфической иммунологической перестройки организма и выявляемое у подавляющего большинства (85,7 %) работающих миконосительство. Профессиональное миконосительство на АБЗ обнаруживалось лишь у 32,6 % сепараторщиков. Установлено, что наиболее часто повышенная чувствительность выявлялась у сепараторщиков ББЗ (РТМЛ – 66,7 %; БТ – 28,6 %), по сравнению с операторами выращивания чистой культуры (РТМЛ – 27,3 %; БТ – 9,1 %; $p < 0,05$). У сепараторщиков АБЗ результаты положительных аллерготестов также определялись чаще, чем у операторов выращивания чистой культуры (соответственно, 39,1 %, 47,8 % и 34,2 %, 28,9 %).

Таким образом, на АБЗ дозная нагрузка МОП у сепараторщиков меньше нормативной в 2,2 раза, отсутствуют усугубляющие производственные факторы химической этиологии. Вместе с тем, и у них определялись изменения вышеперечисленных показателей, хотя и с достоверно меньшей частотой. При этом, даже фактическая дозная нагрузка в отделении выращивания, составляющая около 5 % от среднесменной нормативной, приводила к формированию миконосительства и специфическим изменениям иммунной системы (рис. 1).

Анализ результатов исследований показал, что в том диапазоне концентраций МОП, который наблюдался на изученных заводах, порог, ниже которого отсутствуют эффекты действия, так и не был обнаружен. Иными словами, действующая ПДК не оказалась безопасной для здоровья работающих, и на данном этапе исследований не представляется возможным рекомендовать безопасный для ор-

ганизма уровень воздействия дрожжеподобных грибов-продуцентов.



Рис. 1. Показатели специфического иммунного ответа и миконосительства в зависимости от фактической дозной нагрузки.

Учитывая, что на сегодняшний день практически невозможно создание технологических циклов, исключающих попадание в производственные помещения МОП, мы предлагаем для гигиенического регламентирования профессионального микробного фактора биотехнологических производств ввести понятие «уровень или концентрация риска», базирующееся на кратности превышения нормативной дозной нагрузки в совокупности с критериально-значимыми показателями донозологической диагностики. В соответствии с вышеуказанным принципом нами выделены следующие уровни риска: минимальный, когда фактическая дозная нагрузка не выходит за пределы нормативной; повышенный, когда фактическая дозная нагрузка превышает нормативную до 6,5 раз, и высокий, когда кратность превышения составляет свыше 6,5 раз. Частота выявления критериально-значимых показателей донозологической диагностики (сочетание миконосительства с положительными результатами аллерготестов БТ и РТМЛ) в зоне минимального риска, постепенно нарастая, является в то же время незначительной (рис. 1). По мере увеличения дозной нагрузки возрастает и количество работающих с сочетанием указанных признаков. В зоне высокого риска наблюдается резкий подъем частоты выявления показателей, являющихся критериями донозологической диагностики профессионального риска. Предложенные критерии риска развития профессиональной и производственно-обусловленной патологии позволят профпатологам и цеховым врачам связать возникшие нарушения в состоянии здоровья работающих с воздействием

профессионального микробного фактора даже в случае отсутствия превышения ПДК МОП в воздухе производственных помещений.

Справедливость полученных результатов клинико-гигиенических исследований, по нашему мнению, может следующая концепция. Применяемые в биотехнологических производствах условно-патогенные дрожжеподобные грибы-продуценты, попадая при вдыхании, курении или приеме пищи в организм человека, находят там благоприятные условия для роста и размножения, так как температура человеческого тела идеально соответствует их температуре роста. Вегетация дрожжеподобных грибов на слизистой носоглотки и верхних дыхательных путях приводит к постепенному формированию производственно-обусловленного миконосительства, которое сохраняется и после отдыха рабочих (исследования перед сменой). Безусловно, определяющую роль при этом имеет степень контакта с микробным фактором [7]. Однако и минимальное содержание МОП в воздухе рабочей зоны, составляющее 20 клеток/м³, при постоянном воздействии может способствовать развитию массивного миконосительства вследствие интенсивного роста и размножения грибов в организме. Благоприятствовать данному процессу могут следующие сопутствующие факторы: ослабление иммунной системы организма, повышенное содержание сахара в крови, употребление в пищу излишнего количества углеводов, хронические воспалительные процессы, гиперреактивность дыхательных путей. В случае персистенции грибковых антигенов, по мнению многих авторов, развивается хроническая местная повреждающая реакция гиперчувствительности замедленного типа [13, 17]. Секреция цитокинов сенсibilизированными лимфоцитами ведет к накоплению активированных видоизмененных макрофагов, которые, собираясь в конгломераты вокруг микробных антигенов, могут образовывать в последующем гранулемы. Чаще всего подобные гранулемы возникают в местах персистенции, не поддающихся разрушению и удалению возбудителей, что является характерным для клеток дрожжеподобных грибов. Длительное и массивное носительство дрожжеподобных грибов на слизистых оболочках в конечном итоге может вызывать снижение иммунологической реактивности и, как следствие этого, компенсаторно-защитных возможностей организма с формированием соматической патологии. Считаем необходимым отметить, что моделировать миконосительство с целью изучения в эксперименте его влияния на показатели гомеостаза у лабораторных животных, не представляется возможным, так как организм теплокровных животных, в отличие от человека, очищается от дрожжеподобных грибов в течение месяца.

Предложенная концепция позволяет объяснить факт выявления производственно-обусловленного сенсibilизации и миконосительства у особо чувствительных работающих даже при минимальном

загрязнении воздушной среды производственных помещений МОП.

Анализируя результаты проведенной работы, можно заключить, что концепция пороговости при регламентировании ПДК для условно-патогенных микроорганизмов-продуцентов нуждается в уточнении и возможной ее корректировке, а дозная нагрузка МОП с позиций дозо-эффектных зависимостей требует более осторожного подхода к ее оценке для предприятий биотехнологического синтеза. Возможно, в данном случае следует применять принципы экологической токсикологии, изучающей действие малых доз, основанные на моделях линейного беспорогового действия, то есть таких доз, когда опасны все дозы, но, в первую очередь, для лиц с повышенной чувствительностью к соответствующему агенту [1, 5, 16]. В любом случае необходимо дальнейшее накопление научных фактов в изучении данного феномена. Следует согласиться с мнением И.В. Саноцкого о том, что «Завтра изменится уровень науки, могут изменяться и безопасные уровни воздействия. Это единственный надежный ориентир в мире противоречий и неразберих» [10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Головкин А.И. и др. Экоотоксикология. — СПб.: Изд-во НИИХ СПбГУ, 1999. — 124 с.
2. Елинов Н.П. Патогенные дрожжеподобные организмы. — М.: Медицина, 1964. — 383 с.
3. Измеров Н.Ф. и др. Этика биомедицинских исследований в медицине труда // Мед. труда и пром. экология. — 2000. — № 12. — С. 2–7.
4. Измеров Н.Ф. и др. Методология оценки профессионального риска в медицине труда // Мед. труда и пром. экология. — 2001. — № 12. — С. 1–7.
5. Курляндский Б.А., Филон В.А. Общая токсикология. — М., 2002. — 609 с.
6. Любченко П.Н. Значение новых диагностических технологий для оценки прогноза профессиональных заболеваний // Мед. труда и пром. экология. — 2001. — № 12. — С. 7–12.
7. Пивоваров Ю.П. и др. Проблемы и перспективы гигиенического нормирования биотехнологических штаммов микроорганизмов // Методологические проблемы изучения, оценки и регламентирования биологических факторов в гигиене окружающей среды: Матер. Пленума НС по экологии человека и гигиене окружающей среды РАМН и МЗ РФ. — М., 2009. — С. 9–11.
8. Предельно допустимые концентрации (ПДК) микроорганизмов-продуцентов, бактериальных препаратов и их компонентов в воздухе рабочей зоны. Издание официальное ГН 2.2.6.709-98.
9. Рахманин Ю.А. Научно-методические основы изучения, оценки и регламентирования биологических факторов в гигиене окружающей среды // Методологические проблемы изучения, оценки и регламентирования биологических факторов в гигиене окружающей среды: Матер. Пленума НС по экологии человека и гиг. окр. среды РАМН и МЗ РФ. — М., 2009. — С. 3–9.

10. Саноцкий И.В. Теория и практика противохимической защиты среды обитания человека // Вестник АМН. — 1991. — № 1. — С. 4–9.
11. Саноцкий И.В. Индивидуальная реактивность и вероятность изменения здоровья человека при химических воздействиях (полемика по принципиальным вопросам) // Мед. труда и пром. экология. — 1993. — № 3–4. — С. 9–12.
12. Степкин Ю.И. и др. К вопросу оценки микробиологического риска // Методологические проблемы изучения, оценки и регламентирования биологических факторов в гигиене окружающей среды: Матер. Пленума НС по экологии человека и гигиене окружающей среды РАМН и МЗ РФ. — М., 2009. — С. 286–287.
13. Фрейндлин И.С. Тотолян А.А. Клетки иммунной системы. — СПб.: Наука, 2001. — 390 с.
14. Чибураев В.И. и др. К вопросу о гигиеническом нормировании допустимого содержания взвешенных частиц в атмосферном воздухе // Мед. труда и пром. экология. — 2000. — № 3. — С. 5–9.
15. Шеина Н.И. и др. Современное состояние проблемы биобезопасности промышленных микроорганизмов в России // Прикладная токсикология. — 2011. — № 2. — С. 10–18.
16. Bhattacharya S. The genesis, studies and future of environmental toxicology // Ind. J. Exp. Biol. — 1996. — N 6. — P. 491–495.
17. Murphy J.W. Mechanisms of natural resistance to human pathogenic fungi // Ann. Rev. Microbiol. — 1991. — N 45. — P. 509–538.

Сведения об авторе

Соседова Лариса Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией токсикологии Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН (665827, г. Ангарск, Иркутской обл., 12а мкр., д. 3, а/я 1170; тел. 8 (3955) 55-40-79, факс: 8 (3955) 55-40-77; e-mail: imt@irmail.ru)

М.Г. Шурыгин^{1, 2}, И.А. Шурыгина^{1, 2}, Н.Н. Дремина¹, О.В. Каня¹МАТРИКСНАЯ МЕТАЛЛОПРОТЕАЗА 9 И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ
ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА¹ ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)² ФГБУН Иркутский научный центр СО РАН (Иркутск)

Целью исследования являлось изучение распределения металлопротеаза 9 (ММП9) в тканях при инфаркте миокарда. Исследовали патологоанатомический материал 30 больных, погибших от первичного острого трансмурального инфаркта миокарда. Средний возраст — 63,7 года. Мужчин было 18, женщин — 12. По срокам наступления инфаркта: 16 больных погибли в срок до 3 суток; 14 больных — в сроки от 3 суток до 1 месяца. Образцы перинфарктной зоны фиксировали формалином, проводили иммуногистохимическое окрашивание на ММП9. Использовали кроличьи моноклональные антитела IgG к ММП9 (Epitomics, Clone 1D: EP1254, Cat. N 2551-1, Lot YG 113001P) в рабочем разведении 1 : 100 — 1 : 250. При летальных исходах, развившихся в течение нескольких часов после развития инфаркта, регистрировалось большое количество ММП9 в нейтрофилах в сосудах перинфарктной зоны. В срок от 1 до 2 часов ММП9 выявлялась во внеклеточном матриксе в зоне инфаркта. В срок от 3 до 30 суток ММП9 выявлялась в фиброцитах в зоне кардиосклероза. Таким образом, применение окраски на ММП9 при инфаркте миокарда удобно для определения давности возникновения инфаркта миокарда при патоморфологическом исследовании.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, металлопротеаза, метод диагностики

MATRIX METALLOPROTEASE 9 AND REMODELING AFTER MYOCARDIAL INFARCTION

M.G. Shurygin^{1, 2}, I.A. Shurygina^{1, 2}, N.N. Dremina¹, O.V. Kanya¹¹ Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk² Irkutsk Scientific Center SB RAS, Irkutsk

The objective of the work was to study the distribution of metalloprotease 9 (MMP9) in tissues after myocardial infarction. We studied anatomopathological material from 30 patients, the primary victims of acute transmural myocardial infarction. Average age — 63,7 years. There were 18 men and 12 women. 16 patients died in the period up to 3 days, 14 patients — in a period from 3 days to 1 month. Samples were fixed in formalin, and immunohistochemical staining for MMP9 was conducted. We used rabbit IgG monoclonal antibody to MMP9 (Epitomics, Clone 1D: EP1254, Cat. N 2551-1, Lot YG 113001P) in the working dilution of 1 : 100 — 1 : 250. At fatal outcomes that happened within a few hours after the onset of a heart attack a large number of MMP9 was detected in neutrophils in the blood vessels at near infarction zone. In the period from 1 to 2 hours MMP9 was detected in the extracellular matrix in the area of infarction. In the period from 3 to 30 days MMP9 was detected only in fibroblasts at forming cardiosclerosis zone. Thus, the use of staining for MMP9 is convenient for determination of the time elapsed after myocardial infarction in post mortem examination.

Key words: myocardial infarction, metalloprotease, diagnostic method

Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют собой семейство структурно связанных протеолитических ферментов, которые содержат в активном центре ион Zn^{2+} . За то, что данные металлопротеиназы способны разрушать различные типы белков внеклеточного матрикса, эти ферменты были названы матриксными [2, 6, 8, 23]. ММП играют важную роль в разных процессах жизнедеятельности: в эмбриональном развитии, ремоделировании тканей, ангиогенезе [4, 14], пролиферации, миграции и дифференциации клеток, апоптозе, сдерживании роста опухолей [16], росте нервной ткани, заживлении ран, в том числе после инфаркта миокарда и инсульта [10, 13, 18]. Наряду с этим они задействованы в расщеплении мембранных рецепторов, выбросе апоптозных лигандов, таких, как FAS, а также в активации и деактивации цитокинов и хемокинов.

В настоящее время данное семейство насчитывает 30 ММП [5, 18, 21]. По субстратной специфичности и структурной организации в семействе ММП выделяют пять подсемейств, при этом ММП9 относится к семейству желатиназ [3].

Основной биологической функцией ММП является удаление компонентов внеклеточного матрикса. Вместе с тем ферменты регулируют и действие ростовых факторов: сосудистого эндотелиального фактора роста, рецептора фактора роста фибробластов, эпителиального фактора роста и инсулиноподобного фактора роста [20]. А такие ферменты, как ММП-2, -3, -7, -9 способствуют также активации трансформирующего фактора роста β , который является хемоаттрактантом для моноцитов, высвобождая его из матрикса [17].

Известно также, что все ММП обладают субстратной специфичностью: так, желатиназы расщепляют коллаген IV, V типов, а также эластин, фибронектин, ламинин и желатин. ММП при инфаркте миокарда способны активно разрушать компоненты экстрацеллюлярного матрикса и участвовать в нарушении структуры соединительной ткани [7, 15]. ММП9 имеет высокое сродство к денатурированному коллагену, но также способна расщеплять нативный коллаген VI, V и XI типов, эластин, а также IL-8, активирующий пептид со-

единительной ткани III, пластинчатый фактор-4, субстанцию P, амилоидный пептид β . В зависимости от места расщепления этих молекул ММП9 может понижать или повышать их биологическую активность [22].

В последние годы активно изучается система протеолиза при воспалительных процессах различного генеза, сердечно-сосудистых, инфекционных, аутоиммунных, аллергических заболеваниях, а также злокачественной трансформации клеток [9, 12, 17, 19].

Необходимо заметить, что работ, посвященных определению активности ММП в клинической кардиологии, немного, и в основном они представлены экспериментальными исследованиями. Установлено, что активация ММП наступает при изменении соотношения в системе протеазы — антипротеазы. Значительно расширяющиеся исследования ММП при кардиологической патологии демонстрируют значимые эффекты на течение заболеваний различных подсемейств ММП, таких, как стромелизины, коллагеназы и желатиназы. Предполагается, что при инфаркте миокарда, сердечной недостаточности, ремоделировании левого желудочка специфическая роль принадлежит активности ММП3 и ММП9. Установлено, что при инфаркте миокарда пиковый уровень ММП9 в сыворотке в большей мере отражает объем сформировавшейся зоны инфарктирования [11].

Достаточно интересным является факт полиморфизма генов ММП3, ММП9, связанных с восприимчивостью к сердечно-сосудистым заболеваниям, атеросклерозу артерий, инфаркту миокарда, аневризме аорты. Вместе с тем активность ММП2 и ММП7, представителей подсемейств желатиназ и неклассифицированных ММП при кардиологической патологии остается противоречивой и до конца не изученной, в клиническом и экспериментальном материале имеются противоречивые данные.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явился патологоанатомический материал 30 больных, погибших от острого инфаркта миокарда. Во всех случаях диагностирован первичный острый трансмуральный инфаркт миокарда. Средний возраст — 63,7 года. Мужчин было 18, женщин — 12. По срокам наступления инфаркта больные распределились следующим образом: 16 больных погибли в срок до 3 суток; 14 больных — в сроки от 3 суток до 1 месяца.

Образцы ткани из зоны инфаркта миокарда и пограничной к ней зоне фиксировали 10% раствором нейтрального формалина и заливали в парафиновые блоки по общепринятой методике [1].

Затем готовили срезы толщиной 5 мкм, которые монтировали на стекла, покрытые поли-L-лизинем. Депарафинировали препараты вначале в толуоле в течение 5 минут, а затем последовательно в спиртах 100°, 96°, 90°, 70° и 50° по 1 минуте. После этого препараты выдерживали в дистиллированной воде в течение 10 минут.

Для демаскирования антигенов препараты помещали в цитратный буфер (pH = 6.0) и нагревали в течение 8 минут в микроволновой печи мощностью 800W при 100% мощности, а затем 10 минут при 60% мощности. После этого препараты охлаждали до 25 °C в цитратном буфере (pH = 6.0) и промывали дистиллированной водой 2 раза по 5 минут. Образец ткани обводили гидрофобным карандашом Dako Pen (Dako, Code S2002).

Для инактивации эндогенной пероксидазы на каждый препарат наносили по 50 мкл 3% перекиси водорода и выдерживали в течение 5 минут. После этого отмывали Трис-буфером (pH = 7.6) дважды по 5 минут. Затем наносили 50 мкл 0,4% раствора казеина, инкубировали 5 минут, отмывали Трис-буфером (pH = 7.6) 2 раза по 5 минут.

Далее на каждый препарат наносили первичные антитела — кроличьи моноклональные антитела IgG к ММП9 (Epitomics, Clone 1D: EP1254, Cat. N 2551-1, Lot YG 113001P) в рабочем разведении 1 : 100 — 1 : 250 и инкубировали во влажной камере при температуре 25 °C и 100% влажности в течение 1 часа. Потом отмывали Трис-буфером (pH = 7.6) 2 раза по 5 минут. Затем на препараты наносили по 50 мкл раствора, содержащего 10% сыворотку в Трис-буфере (pH = 7.6), инкубировали во влажной камере при температуре + 25 °C в течение 30 минут. Отмывали Трис-буфером (pH = 7.6) 2 раза по 5 минут. Затем наносили вторичные антитела Novolink Polymer (Novocastra, REF = 7112, Lot 711236), меченные пероксидазой, по 50 мкл, инкубировали во влажной камере при температуре + 25 °C в течение 30 минут. Отмывали Трис-буфером (pH = 7.6) 2 раза по 5 минут. Добавляли по 50 мкл субстратной смеси, содержащей 50 мкл 1,74% 3'3'-диаминобензидина в 1 мл 0,05% перекиси водорода (Novocastra, REF = RE7105, Lot 710550), выдерживали 5 минут. Отмывали водой. Срезы докрашивали 0,02% раствором гематоксилина в течение 30 секунд. Отмывали водой. Дегидратировали последовательно в спиртах 70°, 90°, 96°, 100° по 1 минуте, затем в толуоле — в течение 5 минут. Помещали в заключающую среду Permanent Slide Mounting Medium (Novocastra, REF = 7137, Lot 713708) под покровные стекла. Микроскопическое исследование проводили с использованием светового микроскопа Nikon 80i.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, ММП9 в высоких концентрациях присутствует в нейтрофилах. В нашем исследовании в ранние сроки (до 3 суток) в зоне ишемического повреждения во всех исследуемых группах регистрировались окрашенные положительно на ММП9 нейтрофилы.

Причем при летальных исходах, развившихся в течение нескольких часов после развития инфаркта, регистрировались ярко окрашенные нейтрофилы в сосудах перинфарктной зоны, а также ярко окрашенные нейтрофилы в зоне инфаркта (рис. 1).

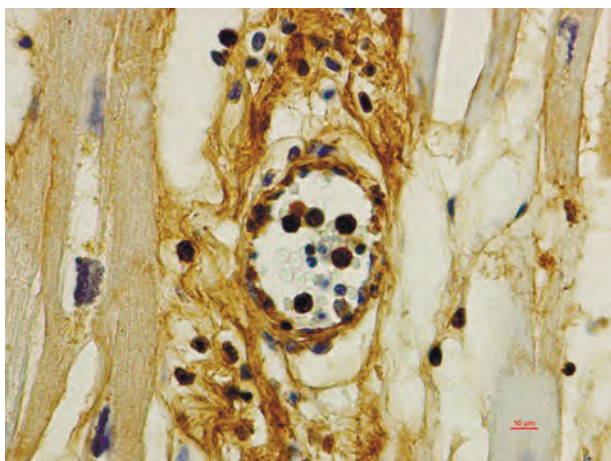


Рис. 1. Ярко окрашенные нейтрофилы в сосудах перинфарктной зоны и во внеклеточном матриксе, 9 часов после инфаркта миокарда, иммуногистохимия, первичные антитела к ММП9.

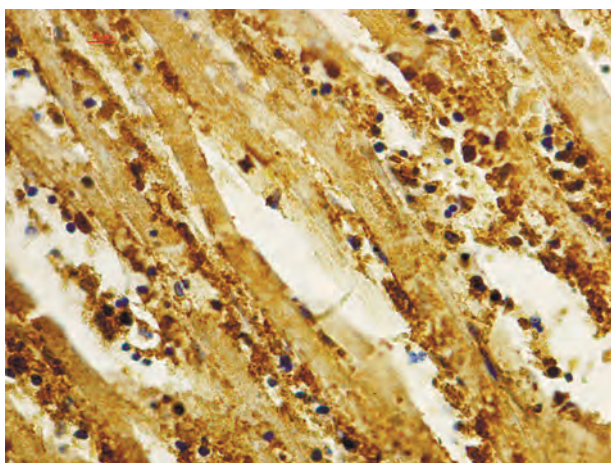


Рис. 2. Яркая окраска внеклеточного матрикса, 2 суток после инфаркта миокарда, иммуногистохимия, первичные антитела к ММП9.

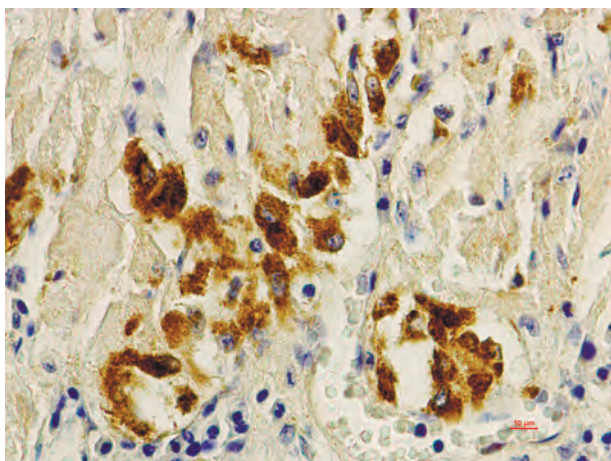


Рис. 3. Ярко окрашенные фибропласты в зоне постинфарктного кардиосклероза, 14 суток после инфаркта миокарда, иммуногистохимия, первичные антитела к ММП9.

В срок давности инфаркта от 1 до 2 суток фиксировали дегрануляцию нейтрофилов, потерю окраски цитоплазмы нейтрофилов. Параллельно с этим было зафиксировано появление яркой окраски внеклеточного матрикса в зоне инфаркта,

что отражает диффузию ММП9 из выделенных нейтрофилами гранул в ткани (рис. 2). В случае летальных исходов в более поздние сроки (3–30 суток) появлялась специфическая окраска клеток фибробластического ряда в пограничной зоне. Наличие ММП9 в фибробластах связывают с необходимостью перестройки внеклеточного матрикса при образовании и созревании соединительной ткани. При этом максимальная выраженность окраски отмечена на 7–14-е сутки (рис. 3). После 30 суток специфическая окраска в зоне постинфарктного кардиосклероза не регистрировалась.

Таким образом, окрашивание на ММП9 на гистологических препаратах в разные сроки после развития инфаркта миокарда отражает как динамику цитолитического процесса и выход ММП9 в зону повреждения в ранние сроки патологического процесса, так и функциональную активность ряда клеток по ремоделированию фибриллярных белков в зоне формирования постинфарктного кардиосклероза в поздние сроки.

При этом в ранние сроки основным источником ММП9 в зоне повреждения являются нейтрофилы, мигрирующие в очаг ишемического повреждения во время нейтрофильной фазы воспаления.

В поздние сроки окраска на ММП9 клеток фибробластического ряда с максимумом окраски на 7–14-е сутки отражает появление в зоне формирования постинфарктного кардиосклероза клеток с фиброкластической активностью, одной из основных функций которых является перестройка внеклеточного матрикса. Известно, что ремоделирование миокарда, происходящее после эпизода ишемического повреждения, имеет очень важный аспект — перестройку соединительнотканного каркаса. При этом развивается ферментативное расщепление существовавших ранее соединительнотканых волокон (преимущественно коллагена) и синтез нового межклеточного вещества, организующегося согласно новым условиям механических нагрузок органа. Наибольшую роль в этом процессе отводят ферментам группы металлопротеаз.

Интенсивность окраски фиброкластов в зоне формирования постинфарктного кардиосклероза отражает активность перестройки внеклеточного матрикса в сроки 7–14 суток после перенесенного инфаркта миокарда. Снижение активности данного процесса сопровождается снижением интенсивности и последующим исчезновением специфической окраски.

В связи с четко выраженной стадийностью применение окраски на ММП9 при инфаркте миокарда удобно использовать для определения давности возникновения инфаркта миокарда при патоморфологическом исследовании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники. — Л.: Медицина, 1969. — С. 13–15, 52–59.
2. Соловьева Н.И. Матриксные металлопротеиназы и их биологические функции // Ж. биол. химии. — 1998. — Т. 24. — С. 217–226.

3. Соловьева Н.И. Матриксные металлопротеиназы: регуляция активности и роль в процессе онкогенеза // *Вопр. мед. химии.* — 2000. — № 5. — С. 30–31.
4. Bergers, G., Javaherian K., Lo K.M., Folkman J. et al. Effects of angiogenesis inhibitors on multi-stage carcinogenesis in mice // *Science.* — 1999. — N 284 (5415). — P. 808–812.
5. Bode W., Fernandez-Catalan C., Tschesche H. et al. Structural properties of matrix metalloproteinases // *Cell. Mol. Life Sci.* — 1999. — Vol. 55. — P. 639–652.
6. Close D.R. Matrix metalloproteinase inhibitors in rheumatic diseases // *Ann. Rheum. Dis.* — 2001. — Vol. 60, N 3. — P. 62–67.
7. Galis Z.S., Sukhova G.K., Lark M.W. Increased expression of matrix metalloproteinase and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques // *J. Clin. Invest.* — 1994. — Vol. 94, N 6. — P. 2493–2503.
8. Hidalgo M., Eckhardt G.S. Development of matrix metalloproteinase inhibitors in cancer therapy // *J. Nation. Cancer Inst.* — 2001. — Vol. 93, N 3. — P. 178–193.
9. Hoekstra R., Eskens F.A.L.M., Verweij J. Matrix metalloproteinase inhibitors: current developments and future perspectives // *The Oncologist.* — 2001. — Vol. 6, N 5. — P. 415–427.
10. Jefferis B.J., Whincup P., Welsh P. et al. Prospective study of matrix metalloproteinase-9 and risk of myocardial infarction and stroke in older men and women // *Atherosclerosis.* — 2010. — Vol. 208, N 2. — P. 557–563.
11. Kelly D., Cockerill G., Ng L.L., Thompson M. et al. Plasma matrix metalloproteinase-9 and left ventricular remodelling after acute myocardial infarction in man: a prospective cohort stud // *Eur. Heart. J.* — 2007. — Vol. 28. — P. 711–718.
12. Kim H.E., Dalal S.S., Young E. et al. Disruption of the myocardial extracellular matrix leads to cardiac dysfunction // *J. Clin. Invest.* — 2000. — Vol. 106. — P. 857–866.
13. Lehrke M., Greif M., Broedl U.C. et al. MMP-1 serum levels predict coronary atherosclerosis in humans // *Cardiovasc. Diabetol.* — 2009. — Vol. 8. — P. 50–58.
14. Liotta L.A., Steeg P.S. Stetler-Stevenson W.G. Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation // *Cell.* — 1991. — Vol. 64, N 2. — P. 327–336.
15. Loftus I.M., Naylor A.R., Goodall S. et al. Increased matrix MMP9 activity in unstable carotid plaques: a potential role in acute plaque disruption // *Stroke.* — 2000. — Vol. 31, N 1. — P. 40–47.
16. Matrisian L.M., Cancer biology: extracellular proteinases in malignancy // *Curr. Biol.* — 1999. — Vol. 9, N 20. — P. R776–R778.
17. Mohammed F.F., Smookler D.S. Metalloproteinases, inflammation, and rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2003. — Vol. 62, N 2. — P. 1143–1147.
18. Nagase H., Woessner J.F. Matrix Metalloproteinases // *J. Biol. Chem.* — 1999. — Vol. 274, N 31. — P. 21491–21494.
19. Rudek M.A., Figg W.D., Dyer V. et al. Phase I clinical trial of oral COL-3, a matrix metalloproteinase inhibitor, in patients with refractory metastatic cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 19, N 2. — P. 584–592.
20. Sternlicht M.D., Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior // *Ann. Rev. Cell. Dev. Biol.* — 2001. — Vol. 17. — P. 463–516.
21. Troeberg L., Nagase H. Analysis of TIMP expression and activity // *Methods Mol. Med.* — 2007. — Vol. 135. — P. 251–267.
22. Van den Steen P.E., Dubois B., Nelissen I., Rudd P.M. et al. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) // *Critical. Rev. Biochem. Mol. Biol.* — 2002. — Vol. 37, N 6. — P. 375–536.
23. Woessner J.F. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling // *FASEB J.* — 1991. — Vol. 5, N 8. — P. 2145–2154.

Сведения об авторах

Шурыгин Михаил Геннадьевич – доктор медицинских наук, заведующий научно-лабораторным отделом ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН, главный научный сотрудник отдела медико-биологических исследований и технологий ФГБУН Иркутский научный центр СО РАН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: 8 (3952) 29-03-69; e-mail: mshurygin@gmail.com)

Шурыгина Ирина Александровна – доктор медицинских наук, заместитель директора ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН по научной и инновационной деятельности, главный научный сотрудник отдела медико-биологических исследований и технологий ФГБУН Иркутский научный центр СО РАН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: 8 (3952) 29-03-38; e-mail: irinashurygin@gmail.com)

Дремина Наталья Николаевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; e-mail: drema76@mail.ru)

Каня Олег Витославович – аспирант ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; e-mail: ole1587@gmail.com)

УДК 616.981.452 (574)

З.Ж. Абделиев¹, Б.Б. Атшабар¹, З.А. Сагиев¹, Р.С. Мусагалиева¹, Н.Ш. Ниязбеков¹,
Э.Ж. Бегимбаева¹, А.О. Исмаилова¹, Г.С. Жунусова¹, Б.К. Аймаханов¹, М.К. Кожакметова¹,
Н.С. Майканов⁴, А.Т. Бердибеков³, С.Б. Исаева², Т.Ш. Альжанов², М. Балибаев⁵

КРАТКАЯ ПРОСТРАНСТВЕННАЯ И ВРЕМЕННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИЗООТИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО ЧУМЕ В 2011 ГОДУ В КАЗАХСТАНЕ

¹ *Казахский научный центр карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева (Алматы, Казахстан)*

² *Араломорская противочумная станция (Аральск, Казахстан)*

³ *Талдыкорганская противочумная станция (Талдыкорган, Казахстан)*

⁴ *Уральская противочумная станция (Уральск, Казахстан)*

⁵ *Кызылординская противочумная станция (Кызылорда, Казахстан)*

Природные очаги чумы занимают обширные территории в Казахстане. Картографирование природных очагов имеет большое научное и практическое значение в системе мониторинга за данной инфекцией. Старая модель картографирования очагов с приходом программы географической информационной системы заменена на электронную версию. С использованием оцифрованных данных был проведен эпидемиологический и эпизоотологический анализ природных очагов за 2011 г. Анализ показал, что данные очаги были активны, и наиболее эпидемичным регионом остается Кызылординская область.

Ключевые слова: чума, пространственная характеристика, *Y. pestis*, картографирование

BRIEF SPACE AND TIME CHARACTERISTICS OF EPIZOOTIC PLAGUE SITUATION IN KAZAKHSTAN IN 2011

Z.Zh. Abdeliev¹, B.B. Atshabar¹, Z.A. Sagiev¹, R.S. Musagalieva¹, N.Sh. Niyazbekov¹,
E.Zh. Begimbaeva¹, A.O. Ismailova¹, G.S. Zhunusova¹, B.K. Aymakhanov¹,
M.K. Kozhakhmetova¹, N.S. Maykanov⁴, A.T. Bedribekov³, S.B. Isaeva², T.Sh. Alzhanov²,
M. Balibaev⁵

¹ *Kazakh Scientific Center of Quarantine and Zoonotic Infections named after M. Aykimbaev, Almaty, Kazakhstan*

² *Aralsk Antiplague Station, Aralsk, Kazakhstan*

³ *Taldykorgan Antiplague Station, Taldykorgan, Kazakhstan*

⁴ *Uralsk Antiplague Station, Uralsk, Kazakhstan*

⁵ *Kyzylorda Antiplague Station, Kyzylorda, Kazakhstan*

The natural plague foci of Kazakhstan occupy a huge territory. The mapping of these foci is a very important part of the plague monitoring and has a scientific and practical meaning. The old paper mapped data have been obsolete and all previous and current data have been digitized now. The digitizing of the data was carried by ArcGIS program. The epidemiological and epizootological analysis of the data of 2012 showed that the Kazakh plague natural foci were active in that time. And the analysis showed that by the complex factors a more active and epidemic hazardous area was Qyzylorda Region.

Key words: plague, space characteristics, *Y. pestis*, mapping

Природные очаги чумы в Казахстане занимают большие территории. Эпидемиологический и эпизоотологический анализ данной инфекции представляет собой сложную систему, включающую изучение природных очагов, профилактические мероприятия и, при необходимости, проведение противоэпидемических мероприятий. С приходом новых технологий, таких, как генетические исследования возбудителей инфекций, вызывающие чрезвычайные ситуации в области эпидемиологического благополучия населения, пространственно-временные методы исследования с использованием различных программ, картографирования,

система мониторинга за чумой приобретает многомерный характер.

В настоящее время в эпидемиологическом и эпизоотологическом анализе состояния природных очагов чумы широко применяется программа Географической информационной системы (ГИС). Программа позволяет обработать большой объем информации и определять пространственную и временную характеристику тех или иных данных, связанных с инфекционным процессом [7, 8].

Ранее природные очаги Казахстана были картографированы по принципу сеточной системы, где каждый квадрат (40 × 40 км) делился на квадраты

в 20×20 , а тот в свою очередь делился на квадрат 10×10 . Каждый квадрат был закодирован определенной последовательностью цифр и имел свой код. При этом стены квадратов соответствовали географическим широтам и долготам. Это было наиболее точное определение мест выделения возбудителей не только чумы, но и других инфекций (рис. 1). Данная система позволяла определить с аккуратной точностью места выделения возбудителя.

С приходом ГИС-технологии данные бумажные носители были оцифрованы. С помощью ArcGIS 9 оцифрованы все природные очаги чумы в Казахстане (рис. 2) [7, 8].

В рамках данной программы можно проводить различные операции, включая моделирование. Наиболее часто в настоящее время ГИС используется для определения пространственной характеристики определенных данных [3, 7].

С помощью ГИС были обработаны данные эпизоотологической и эпидемиологической ситуации по чуме в природных очагах за 2011 г. [3, 7, 8]. Анализ показал, что наибольшая эпизоотологическая активность наблюдалась в Талдыкорганской, Мангыстауской областях, и *R. opimus* составлял основную долю носителей чумы, от которых был выделен чумной микроб (рис. 3).

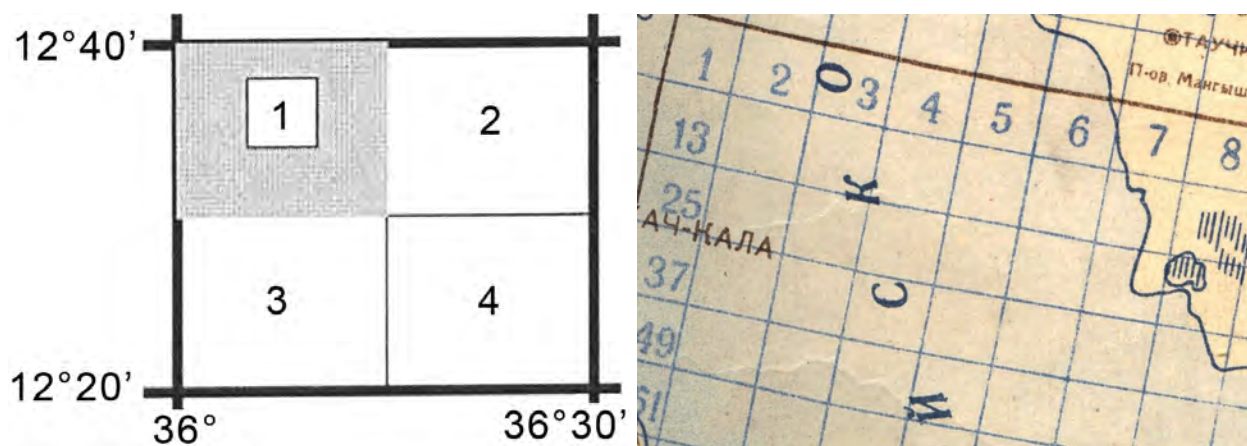


Рис. 1. Кодировка природных очагов чумы (бумажный носитель).

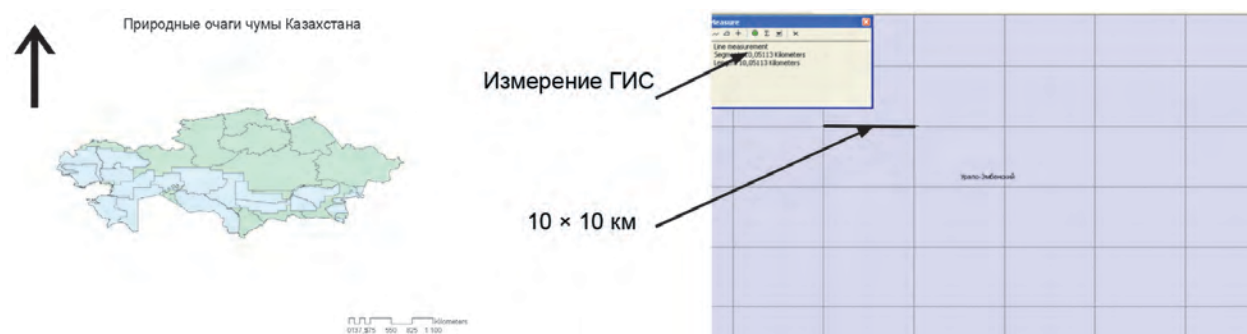


Рис. 2. Оцифрованные природные очаги чумы и сеточная система природных очагов чумы в программе ГИС.

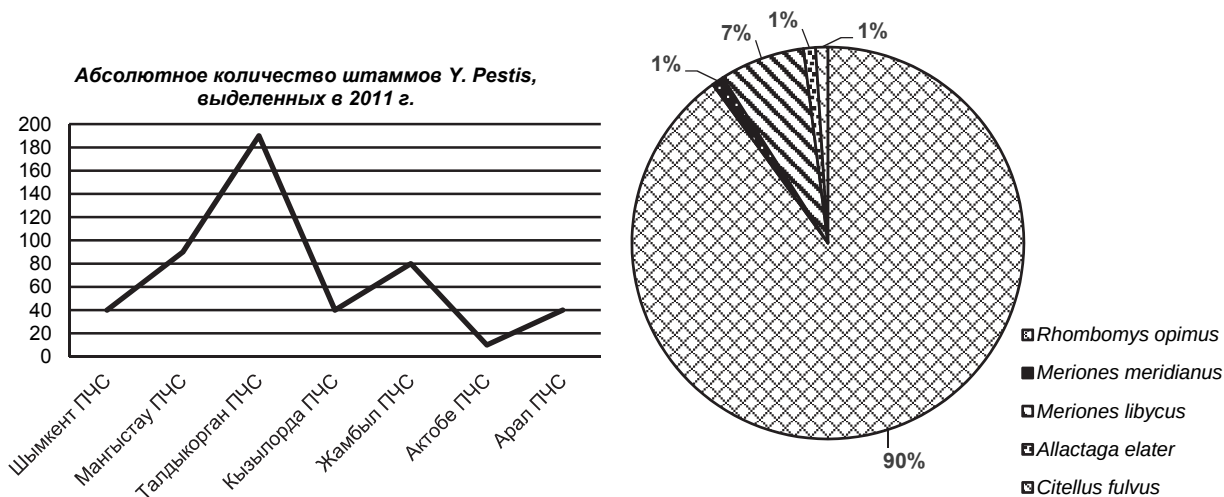


Рис. 3. Абсолютное количество штаммов, выделенных в природных очагах чумы; процентное отношение носителей, от которых был выделен *Y. pestis*.

Биологическое разнообразие носителей и переносчиков чумы характеризовалось вовлечением различных млекопитающих, клещей и блох в эпизоотический очаг чумы. Обзор показал определенную картину носителей чумы, от которых был выделен *Y. pestis*. Как основной носитель природных очагов чумы, *R. opimus* представляет значительную долю млекопитающих, от которых был выделен чумной микроб (около 90 %). В 2011 г. в эпизоотологический процесс были вовлечены также и второстепенные носители, такие, как *M. libycus*, *Cit. fulvus*, *M. meridianus*, *Allactaga elater* (рис. 3). При этом выраженное биологическое разнообразие наблюдалось в Кызылординской и Алматинской областях [3, 8]. Переносчики, участвовавшие в эпизоотологическом процессе, также характеризуются большим биологическим разнообразием. Наиболее многочисленной группой блох, вовлеченной в эпизоотический процесс, являются *X. skryabini*, *X. gerbilli*, *N. laeviceps*, а также блохи рода *C. lamellifer*, *X. hirtipis*, *Ech. oschanini*, *Ct. dolichus*, *Cer. tesquorum*. Помимо блох, чумной микроб был выделен и от клещей. Клещи рода *Rhipicephalus*, *Hyalomma*, *Ornithodoros*, *Haemaphysalis* были вовлечены в эпизоотический процесс чумы.

Клещи не играют важной роли как переносчики чумы, но могут механически передавать чуму в течение некоторого времени. Например, в организме гамазовых клещей *Y. pestis* сохраняется до 72 суток. Но в эпизоотологическом и эпидемиологическом анализе клещи могут служить индикатором эпизоотии [1, 2, 4]. Полученные данные продолжают обрабатываться с дальнейшим сопоставлением по годам.

Таким образом, предварительный эпидемиологический и эпизоотологический обзор показал, что

в 2011 г. наибольшее количество штаммов чумного микроба было выделено в Алматинской области. Также активация природных очагов чумы наблюдалась в Жамбылской, Кызылординской областях с вовлечением второстепенных носителей. Выявлено, что по комплексу экологических, социальных факторов Кызылординская область является и остается наиболее эпидемиологическим важным в отношении чумы регионом Казахстана.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айкимбаев А.М., Атшабар Б.Б., Аубакирова С.А. и др. Эпидемиологический потенциал природных очагов чумы Казахстана. — Алматы, 2006. — 153 с.
2. Бибилова В.А. Блохи (*Aphaniptera*) и *Pasteurella Pestis* // Биологическое взаимоотношения кровососущих членистоногих с возбудителями болезней человека. — М.: Медицина, 1967. — С. 178 — 199.
3. Отчеты противочумных станций МЗ РК за 2012 г.
4. Ралль Ю.М. Грызуны и природные очаги чумы. — М.: Медгиз. — 1960. — 223 с.
5. Ралль Ю.М. Лекции по эпизоотологии чумы. — Ставрополь: Ставропольское книжное издательство, 1958. — 243 с.
6. Сагымбек У. Оба ауруы жане онымен куресу шаралары. — Алматы, 2003. — 117 с.
7. Manual for working with ArcGIS 10 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://works.bepress.com>.
8. Pfeiffer D., Robinson T., Stevenson M. et al. Spatial analysis in epidemiology. — Oxford: Oxford University Press, 2010. — 142 p.

Сведения об авторах

Абделиев Зият Жумадилович — заведующий лабораторией эпидемиологии, микробиологии и эпизоотологии чумы Казахского научного центра карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева (Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Капальская, 14; тел.: +7 727 251-0293; e-mail: abdeliyevz@kscqzd.kz)

Атшабар Бахыт Бахияулы — директор Казахского научного центра карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева (e-mail: batshabar@kscqzd.kz)

Сагиев Заурбек Акимханович — заведующий лабораторией холеры Казахского научного центра карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева (e-mail: zsagiyev@kscqzd.kz)

Мусагалиева Райхан Сафаровна — начальник отдела организации консультативно-методической помощи Казахского научного центра карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева (e-mail: rmussagaliyeva@kscqzd.kz)

Ниязбеков Нартай Шайзадаевич — младший научный сотрудник Казахского научного центра карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева (e-mail: abdeliyevz@kscqzd.kz)

Бегимбаева Эльмира Жуасбаевна — заведующая музеем живых культур Казахского научного центра карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева (e-mail: ebegimbayeva@kscqzd.kz)

Исмаилова Акерке Оразалиевна — младший научный сотрудник лаборатории холеры Казахского научного центра карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева (e-mail: issmailova@gmail.com)

Жунусова Гульнур Сагындыковна — младший научный сотрудник лаборатории холеры Казахского научного центра карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева (e-mail: gzhunusova@kscqzd.kz)

Аймаханов Батырбек Кушербаевич — научный сотрудник лаборатории эпидемиологии, микробиологии и эпизоотологии чумы Казахского научного центра карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева (e-mail: baimakhanov@kscqzd.kz)

Кожаметова Мадина Касымжановна — младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии, микробиологии и эпизоотологии чумы Казахского научного центра карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева (e-mail: mkozhahmetova@kscqzd.kz)

Майканов Нурбек Смагулович — Уральская противочумная станция (e-mail: pchum@mail.ru)

Бердибеков Алмас Тохтамысович — начальник противочумного отделения Талдыкорганской противочумной станции (e-mail: tpcstald@mail.ru)

Исаева Светлана Бердимуратовна — кандидат медицинских наук, начальник Араломорской противочумной станции **Альжанов Толыбек** — заместитель начальника Араломорской противочумной станции (e-mail: t.alzhanov73@mail.ru)

Балибаев Мурат — начальник Жосалинского противочумного отделения Кызылординской противочумной станции (e-mail: m_bodykov@mail.ru)

Б.А. Вишняков, А.К. Носков

**САНИТАРНАЯ ОХРАНА ТЕРРИТОРИИ СУБЪЕКТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ.
СООБЩЕНИЕ 3. ТРЕХУРОВНЕВАЯ СИСТЕМА УПРАВЛЕНИЯ
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИМИ РИСКАМИ, АССОЦИИРОВАННЫМИ
С ИНФЕКЦИОННЫМИ БОЛЕЗНЯМИ, ПРЕДСТАВЛЯЮЩИМИ ОПАСНОСТЬ
ДЛЯ НАСЕЛЕНИЯ, НА УРОВНЕ МУНИЦИПАЛЬНЫХ РАЙОНОВ**

**ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока»
Роспотребнадзора (Иркутск)**

Для Российской Федерации актуальны чрезвычайные ситуации, ассоциируемые с инфекционными болезнями, представляющими опасность для населения. Вероятность возникновения событий такого рода неодинакова не только для различных субъектов Российской Федерации, но также и для отдельных муниципальных районов одного субъекта. Существует потребность в комплексном подходе к вопросам организации противозидемической готовности к возникновению чрезвычайных ситуаций, ассоциированных с болезнями, представляющими опасность для населения. Комплексный подход должен быть основан на дифференциации муниципальных районов субъекта Российской Федерации по результатам балльной оценки внешнего и внутреннего эпидемиологических рисков, связанных с болезнями, представляющими опасность для населения.

На федеральном уровне определена система эпидемиологического надзора в отношении болезней, требующих проведения мероприятий по санитарной охране территории, и отдельно практически для каждой инфекционной болезни, оказывающей влияние на санитарно-эпидемиологическое благополучие населения Российской Федерации.

В рамках настоящей работы предлагается рассматривать вероятность завоза инфекционных болезней, требующих проведения мероприятий по санитарной охране территории как внешний эпидемиологический риск. Болезни, общие для человека и животных, другие эндемичные для Российской Федерации инфекционные заболевания, в том числе имеющие значение в региональной патологии, рассматриваются с позиций потенциального и фактического внутреннего эпидемиологического риска. Цель настоящего исследования: разработка системы управления этими эпидемиологическими рисками на уровне муниципальных районов. В результате проведенной работы предложена трехуровневая система управления эпидемиологическими рисками в соответствии с дифференциацией муниципальных районов субъекта Российской Федерации по критериям внешнего и внутреннего эпидемиологических рисков, которая позволяет сформулировать приоритетную направленность организационных, профилактических и противозидемических мероприятий в муниципальных районах и способствует рациональному распределению сил и средств системы общественного здравоохранения в случаях возникновения чрезвычайных ситуаций, ассоциированных с болезнями, представляющими опасность для населения.

Ключевые слова: эпидемиологический риск, дифференциация, чрезвычайная ситуация, муниципальный район, общественное здравоохранение

**SANITARY PROTECTION OF THE TERRITORY OF RUSSIAN FEDERATION.
REPORT 3. THREE-LEVEL CONTROL SYSTEM OF EPIDEMIOLOGICAL RISKS
FOR INFECTIOUS DISEASES, DANGEROUS FOR HUMANS, AT MUNICIPAL LEVEL**

V.A. Vishnyakov, A.K. Noskov

Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East, Irkutsk

Emergency situations associated with infectious diseases dangerous for humans are actual for the Russian Federation. The probability of the occurrence of these events varies for different Russian Federation regions, but also for the individual municipalities of one region. Complex approach to the organization of anti-epidemic readiness for such situations is necessary. This approach should be based on differentiation of municipalities of a Russian Federation region according to the estimation of external and internal epidemiological risks associated with diseases dangerous for humans.

At the federal level the system of epidemiological surveillance is determined for diseases requiring measures for sanitary protection of the territory, and separately for almost every infectious disease, affecting the sanitary-epidemiological welfare of the population of the Russian Federation.

In the frames of this study it is offered to consider the probability of the importation of infectious diseases, requiring measures for sanitary protection of the territory, as the external epidemiological risk. Diseases common to man and animals, other endemic to the Russia infectious diseases, including relevant in regional pathology, are viewed as the potential and real internal epidemiological risk.

The purpose of this study is the development of the control system of these epidemiological risks at the Municipal level. The three-level control system of the epidemiological risks according to differentiation of municipalities of a Russian Federation region by criteria of external and internal epidemiological risks is proposed as a result of this work. The control system allows suggesting a priority orientation of organizational, preventive and anti-epidemic actions in municipalities and promotes rational distribution of forces and means of Public Health Institutions in cases of emergency situations in the field of sanitary-epidemiological welfare associated with diseases dangerous for humans.

Key words: epidemiological risk, differentiation, emergency situation, municipality, public health

Практически ежегодно в ряде субъектов Российской Федерации (РФ) формируются условия для возникновения чрезвычайных ситуаций (ЧС), ассоциированных с инфекционными болезнями, представляющими опасность для населения (Болезнь). Необходимо отметить, что вероятность возникновения такого рода ЧС неодинакова не только для различных субъектов РФ, но также и для отдельных муниципальных районов одного субъекта. На федеральном уровне четко определена система эпидемиологического надзора в отношении болезней, требующих проведения мероприятий по санитарной охране территории [2, 3, 4, 5, 6], и отдельно практически для каждой инфекционной болезни, оказывающей влияние на санитарно-эпидемиологическое благополучие населения страны. Между тем, существует потребность в комплексном подходе к вопросам организации противоэпидемической готовности к возможным ЧС, ассоциированным с болезнями, представляющими опасность для населения. Все это обуславливает необходимость дифференцировать в субъекте муниципальные районы по типам («А», «В», «С») на основе балльной оценки внешнего и внутреннего эпидемиологических рисков [1, 7].

Цель работы: разработка трехуровневой системы управления эпидемиологическими рисками в субъекте с целью рационального распределения сил и средств системы общественного здравоохранения в муниципальных районах на случай возникновения ЧС, ассоциированных с инфекционными болезнями, представляющими опасность для населения.

Конечным итогом дифференциации является группировка муниципальных районов по

типам («А», «В», «С») и выявление преобладающих внешнего и внутреннего (в том числе инфекционных болезней, имеющих значение в региональной патологии) эпидемиологических рисков (рис. 1).

Типы территорий («А», «В», «С») характеризуют степень вероятного проявления эпидемиологических рисков. В муниципальных районах, отнесенных к типу «А», предусматривается возможность реализации массовых проявлений внешнего и внутреннего эпидемиологических рисков. Тип «В» ориентируется на появление единичных случаев, связанных с реализацией внешнего, а также единичных или массовых проявлений внутреннего рисков, в том числе инфекционных болезней, имеющих значение в региональной патологии. Тип «С» предусматривает возможность реализации внешнего риска в виде единичных случаев Болезней, связанных с завозом, а также единичных проявлений внутреннего эпидемиологического риска.

Для каждого из муниципальных районов определяется доминирующий эпидемиологический риск: внешний, внутренний и отдельно — внутренний, ассоциированный с особенностями региональной патологии.

На основании дифференциации муниципальных районов субъекта РФ по типам («А», «В», «С») с учетом доминирующего риска нами предлагается трехуровневая система управления эпидемиологическими рисками. Она включает комплекс мероприятий по усовершенствованию эпидемиологического надзора за инфекционными болезнями, представляющими опасность для населения, для конкретного муниципального района (рис. 2).

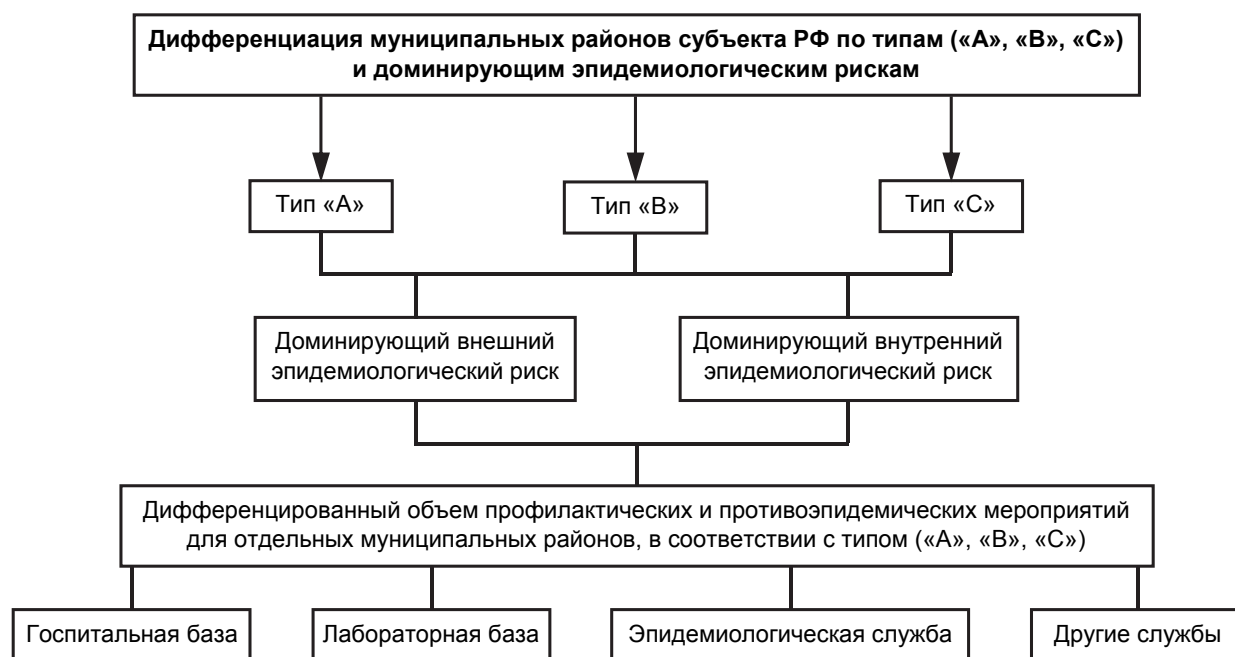


Рис. 1. Схема организации эпидемиологического надзора в субъекте РФ в соответствии с дифференциацией по типам территорий («А», «В», «С») с учетом доминирующих эпидемиологических рисков.

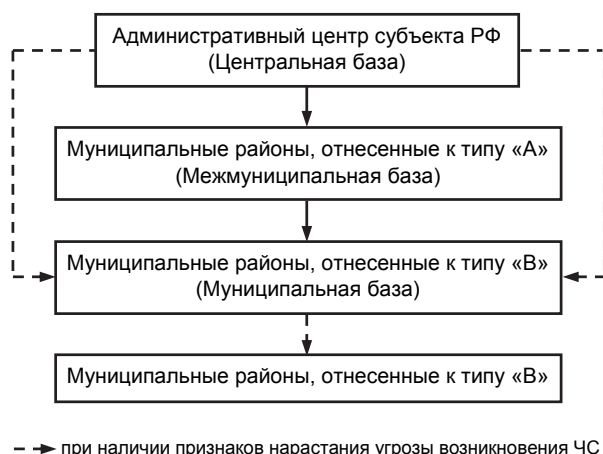


Рис. 2. Алгоритм управления эпидемиологическими рисками, основанный на дифференциации муниципальных районов субъекта РФ по типам «А», «В», «С».

Первый уровень системы представлен административным центром субъекта РФ, который является «центральной базой по профилактике болезней, представляющих опасность для населения и имеющих значение в региональной патологии» (Центральная база).

Основными функциями Центральной базы являются: координация межведомственного взаимодействия; анализ эпидемиологической ситуации; оценка эпидемиологических рисков; составление прогнозов; осуществление контроля противоэпидемической готовности муниципальных районов, отнесенных к типу «А», и отдельных районов, отнесенных к типу «В», в которых имеются признаки формирования ЧС, ассоциированной с болезнями, представляющими опасность для населения.

С учетом дифференциации по типам («А», «В», «С») и доминирующим эпидемиологическим рискам Центральной базой осуществляется эпидемиологический анализ и прогноз эпидемиологической ситуации по муниципальным районам. На их основе разрабатываются комплексные планы и целевые программы по санитарной охране территории и профилактике доминирующих нозологических форм.

На этом уровне организуются госпитальная и лабораторная базы в рамках санитарного законодательства, рассчитанные на массовые проявления внешнего и внутреннего эпидемиологических рисков. Формируются оперативные группы специалистов для оказания консультативно-методической и практической помощи (эпидемиологическая диагностика и организация профилактических, противоэпидемических мероприятий).

Следующий уровень системы управления составляют муниципальные районы, отнесенные к типу «А», которые являются «базами межмуниципального уровня по профилактике болезней, представляющих опасность для населения и имеющих значение в региональной патологии» (Межмуниципальная база).

В функции Межмуниципальной базы входят: организация межведомственного взаимодействия

по обеспечению противоэпидемической готовности; осуществление контроля противоэпидемической готовности муниципальных районов, отнесенных к типу «В»; подготовка необходимой информации для дифференциации субъекта, оценки эпидемиологической ситуации и составления прогнозов.

На уровне Межмуниципальной базы формируются госпитальная и лабораторная базы муниципальных районов, рассчитанные на массовые проявления доминирующих (внешних или внутренних) эпидемиологических рисков.

Муниципальные районы, отнесенные к типу «В», являются «базами муниципального уровня по профилактике болезней, представляющих опасность для населения и имеющих значение в региональной патологии» (Муниципальная база).

Муниципальная база организует работу по межведомственному взаимодействию при обеспечении противоэпидемической готовности; осуществлению контроля противоэпидемической готовности муниципальных районов, отнесенных к типу «С»; подготовке необходимой информации для дифференциации субъекта, оценки эпидемиологической ситуации и составления прогнозов.

Формируются госпитальная и лабораторная базы, рассчитанные на единичные проявления доминирующих эпидемиологических рисков. Лабораторные базы организуются с учетом возможности перепрофилирования для работы в условиях ЧС (в случае реализации внешнего риска). Кроме того, обеспечивается лабораторная диагностика инфекционных болезней, определяющих доминирующий внутренний эпидемиологический риск.

В муниципальных районах типа «С» организуются профилактические и противоэпидемические мероприятия в двух направлениях. Во-первых, учитывается вероятность реализации внешнего риска в виде единичных случаев Болезней. Обеспечивается готовность к проведению своевременной локализации (временной изоляции больного с симптомами, не исключающими Болезнь) и ликвидации эпидемического очага (транспортировки больного в госпитальные базы территорий типов «А» или «В» в соответствии с комплексными планами). В муниципальных районах типа «С» не требуется развертывания или перепрофилирования лабораторных баз для работы с патогенными биологическими агентами I – II групп. Во-вторых, обеспечивается выявление единичных случаев реализации доминирующего внутреннего эпидемиологического риска, в том числе инфекционных болезней, имеющих значение в региональной патологии (при наличии таковых). Для этой цели в муниципальном районе формируется лабораторная база, способная проводить необходимый объем исследований в соответствии с доминирующим на этой территории внутренним эпидемиологическим риском. В случае выявления больного с симптомами, не исключающими Болезнь, в муниципальных районах, где не определяется доминирующий внутренний эпидемиологический

риск, лабораторное подтверждение предлагается организовать на территориях типов «А» или «В» с учетом транспортной доступности.

Таким образом, применение методики дифференциации муниципальных районов субъекта РФ с определением доминирующих эпидемиологических рисков для каждого из них позволяет в рамках трехуровневой системы управления эпидемиологическими рисками сформировать приоритетную направленность организационных, профилактических и противоэпидемических мероприятий, что в свою очередь способствует рациональному распределению сил и средств системы общественного здравоохранения в случаях возникновения ЧС, ассоциированных с инфекционными болезнями, представляющими опасность для населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вишняков В.А., Носков А.К. Санитарная охрана территории субъекта Российской Федерации. Сообщение 1. Принципы дифференцированного подхода к организации мероприятий по санитарной охране территории на уровне муниципальных

районов // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2012. — № 5 (87), Ч. 1. — С. 360–362.

2. Изменения и дополнения № 1 к санитарно-эпидемиологическим правилам «Санитарная охрана территории Российской Федерации СП 3.4.2318-08». Санитарно-эпидемиологические правила. СП 3.4.2366-08. — М., 2008.

3. Международные медико-санитарные правила (2005 г.) // ВОЗ. — Женева, 2006.

4. Организация и проведение первичных противоэпидемических мероприятий в случаях выявления больного (трупа), подозрительного на заболевания инфекционными болезнями, вызывающими чрезвычайные ситуации в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Методические указания. МУ 3.4.2552-09. — М., 2009.

5. О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения. ФЗ № 52-ФЗ от 30.03.1999 г.

6. Санитарная охрана территории Российской Федерации. Санитарно-эпидемиологические правила. СП 3.4.2318-08. — М., 2008.

7. Черкасский Б.Л. Риск в эпидемиологии. — М.: Практическая медицина, 2007. — 480 с.

Сведения об авторах

Вишняков Владимир Александрович – младший научный сотрудник отдела эпидемиологии ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Три-лисера, 78; тел.: 8 (3952) 22-01-43; e-mail: vladimir.vishnyakov.85@mail.ru)

Носков Алексей Кимович – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологии

Р.С. Мусагалиева¹, З.А. Сагиев¹, Б.Б. Атшабар¹, С.В. Казаков¹, А.А. Сагымбек¹,
 А.А. Абдирасилова¹, А.О. Исмаилова¹, Г.С. Жунусова¹, З.Ж. Абделиев¹, А.Т. Бердибеков²,
 Р.С. Сайлаубек³, Г.Б. Насырова³, Л.Б. Маханова⁴, А.М. Матжанова⁵,
 Н.С. Майканов⁶, М. Балибаев⁵

АНАЛИЗ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО ХОЛЕРЕ ЗА 2012 ГОД В КАЗАХСТАНЕ

¹ Казахский научный центр карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева (Алматы, Казахстан)

² Талдыкорганская противочумная станция (Талдыкорган, Казахстан)

³ Шымкентская противочумная станция (Шымкент, Казахстан)

⁴ РГКП «Южно-Казахстанский областной центр санитарно-эпидемиологической экспертизы» КГСЭН МЗ РК (Шымкент, Казахстан)

⁵ Кызылординская противочумная станция (Кызылорда, Казахстан)

⁶ Уральская противочумная станция (Уральск, Казахстан)

В мире наблюдается тенденция роста заболевания холерой. В Казахстане в 2011 г. были выделены из объектов окружающей среды эпидемически опасные штаммы холерного вибриона. В 2012 г. эпидемиологическая ситуация по холере была относительно благополучной. Штаммы холерного вибриона выделялись из объектов внешней среды. Штаммы *V. cholerae* non O1 были выделены от людей. Все выделенные штаммы были эпидемически неопасными. По комплексу факторов, включающему социальные, экологические, Южно-Казахстанская область является наиболее эпидемиологически неблагоприятным по холере регионом Казахстана.

Ключевые слова: холера, штамм, ген, Географическая информационная система

ANALYSIS OF EPIDEMIOLOGIC SITUATION OF CHOLERA IN 2012 IN KAZAKHSTAN

R.S. Musagalieva¹, Z.A. Sagiev¹, B.B. Atshabar¹, S.V. Kazakov¹, A.A. Sagymbek¹,
 A.A. Abdirasilova¹, A.O. Ismailova¹, G.S. Zhunusova¹, Z.Zh. Abdeliev¹, A.T. Berdibekov²,
 R.S. Saylaubek³, G.B. Nasyrova³, L.B. Makhanova⁴, A.M. Matzhanova⁵, N.S. Maykanov⁶,
 M. Balibaev⁵

¹ Kazakh Scientific Center of Quarantine and Zoonotic Infections named after M. Aykimbaev, Almaty, Kazakhstan

² Taldykorgan Anti plague Station, Taldykorgan, Kazakhstan

³ Shymkent Anti plague Station, Shymkent, Kazakhstan

⁴ South Kazakh Regional Center of Sanitary Epidemiologic Examination, Shymkent, Kazakhstan

⁵ Kyzylorda Anti plague Station, Kyzylorda, Kazakhstan

⁶ Uralsk Anti plague Station, Uralsk, Kazakhstan

In the world the tendency of growth of cholera cases has been increasing. In Kazakhstan in 2011 epidemic cholera strains were isolated from the environment. In 2012 the cholera situation was quite stable. The cholera strains were isolated from the environment. Strains *V. cholerae* non O1 were isolated from people. But all isolated strains were not hazardous. By the complex of factors the South Kazakhstan Region is more cholera unfavorable region in Kazakhstan.

Key words: cholera, strain, gene, Geographic information system

По данным Всемирной организации здравоохранения, эпидемическая ситуация в мире по заболеваемости холерой остается напряженной. Ежегодно в мире регистрируется от 120 до 300 тысяч случаев холеры, из которых от 5 до 7 тысяч заканчиваются летальными исходами. В последние годы около 58 стран информируют ВОЗ о холере, из которых более половины приходится на Африканский континент.

В 2011 году эпидемические очаги этой опасной инфекции регистрировались в Замбии, Сомали, Мозамбике, Камеруне, Зимбабве, Вьетнаме (дельта реки Меконг), Индии, Пакистане, Лаосе, Афганистане. Крайне неблагоприятная обстановка сложилась традиционно в Центральной Африке (Камерун, Нигер, Нигерия и Чад), а также в странах Карибского бассейна.

В 2012 году, помимо стран американского региона, большая вспышка холеры регистрировалась в Сьерра-Леоне, Африка. Согласно данным ВОЗ, по состоянию на 2 октября 2012 г. во всех 12 районах данной страны в общей сложности было зарегистрировано 20 736 случаев заболевания, в том числе 280 — с летальным исходом.

Общее количество больных холерой в Африке составило 88 116 человек, из них 1809 случаев — с летальным исходом. На Азиатском континенте было зарегистрировано 2949 случаев холеры с 17 случаями летальных исходов. 651 959 случаев холеры было зарегистрировано на Американском континенте и в странах Карибского бассейна, 7839 из них закончилось летально [1].

Наиболее ярким примером масштабности эпидемии может служить холера в Гаити, которая

характеризуется быстрым распространением, высокой летальностью среди населения и множественной антибиотикоустойчивостью выделенных штаммов холерного вибриона.

Всего, по данным министерства здравоохранения Гаити, с момента начала (25.10.2010) эпидемии холеры число заболевших холерой составляет более 400 тысячи человек (число получивших медицинскую помощь), летальность составляет 2,2 %, в отдельных населенных пунктах достигает 10 %, это объясняется антибиотикоустойчивостью выделенных штаммов холерных вибрионов O1 и несвоевременностью оказания медицинской помощи. За период эпидемии холеры погибли около 7 тысяч больных.

В 2011 году в республике эпидемиологическая ситуация по холере была несколько напряженной. Из открытых водоемов Сарыагашского района Южно-Казахстанской области выделено 3 культуры холерных вибрионов O1 серогруппы Эльтор Огава. Штаммы гемолиз-отрицательные имели ген *ctxAB*; *hly*, *wbe* — эпидемически значимые, устойчивые к левомицетину, умеренно устойчивые к тетрациклину (табл. 1).

Генетическими методами были исследованы и другие штаммы *V. cholerae* O1 Eltor, выделенные от людей и из воды. За исключением трех штаммов, все исследованные штаммы имели эпидемически

значимый ген *ctxAB*. Были исследованы штаммы, выделенные с одного региона. По своим микробиологическим и генетическим свойствам они были идентичны.

В 2011 году в начале сентября из открытых водоемов Сарыагашского района были выделены 3 культуры холерных вибрионов O1 серогруппы Эльтор Огава, гемолиз-отрицательные, эпидемически значимые, устойчивые к левомицетину, умеренно устойчивые к тетрациклину, имеющие ген токсигенности *ctxAB*. Токсигенные штаммы холерного вибриона были обнаружены из воды каналов, берущих начало из соседней республики (Северо-Ташкентский, Восточно-Ташкентский, р. Келес).

С целью предупреждения распространения холеры среди населения с конца августа и в течение всего сентября в Сарыагашском и Махтааральском районах проводились профилактические и противоэпидемические мероприятия по холере по обеспечению населения доброкачественной питьевой водой, проведению дезинфекционных, противомушиных (надворных туалетов, мусора) и санитарно-гигиенических мероприятий, направленных на предупреждение распространения холеры [2].

В связи с этим в 2012 г. проведен научно-практический семинар по лабораторной диагностике

Таблица 1

Генетическая характеристика штаммов *V. cholerae* O1 Eltor Ogawa, выделенных в Южно-Казахстанской области в 2011 г.

Название и номер штамма	Место и год выделения	Источник выделения	<i>ctx AB</i>	<i>hly</i>	<i>wbe</i>
<i>V. cholerae</i> O1 Eltor Ogawa № 1	ЮКО, 2011	вода	отр.	пол.	пол.
<i>V. cholerae</i> O1 Eltor Ogawa № 2	ЮКО, 2011	вода	пол.	пол.	пол.
<i>V. cholerae</i> O1 Eltor Ogawa № 3	ЮКО, 2011	вода	пол.	пол.	пол.

Таблица 2

Исследования на холеру материала от людей и из внешней среды, по данным противочумных станций за 2012 год

Противочумные станции	Исследовано объектов		Проб всего		Из них выделено холерных вибрионов					
	Люди	Объекты внешней среды	Люди	Объекты внешней среды	от людей			из объектов внешней среды		
					O1 группы	поп O1 группы	O139	O1 группы	поп O1 группы	O139
Актобе	20	359	59	360	—	—	—	—	8	—
Атырау	2267	469	2242	469	—	1	—	—	106	—
Аральск	770	408	770	408	—	—	—	—	6	—
Жамбыл	2865	694	3307	694	—	—	—	—	10	—
Кызылорда	4749	267	6721	267	—	1	—	—	54	—
Мангыстау	2408	442	2574	390	—	3	—	—	155	—
Талдыкорган	303	722	370	722	—	—	—	1	118	—
Уральск	4950	1694	5030	1694	—	4	—	—	928	—
Шалкар	—	73	—	73	—	—	—	—	—	—
Шымкент	5213	8	5810	372	—	5	—	—	136	—
Всего	23545	5136	26883	5449	0	14	0	1	1521	0

холеры для специалистов бактериологических лабораторий Центров санитарно-эпидемиологической экспертизы Южно-Казахстанской области и противочумной станции. Картографированы эпидемиологически важные участки по холере Сарыагашского, Шардаринского и Казыгуртского районов, определены регионы, где имеются наиболее высокие предпосылки распространения данного заболевания. Рекомендовано увеличить точки забора проб исследования воды из открытых водоемов на наличие холерного вибриона с учетом эпидемиологических показателей данного региона. Также семинары были проведены и в других областях.

Проведенные мероприятия существенно улучшили эпидемиологические показатели Южно-Казахстанской области и в целом по Казахстану за прошедший год.

За 2012 г. в Республике Казахстан было зарегистрировано 14 случаев заболевания людей неэпидемической холерой, обусловленных холерным вибрионом не O1 серогруппы. В Южно-Казахстанской области зарегистрировано 5 случаев неэпидемической холеры, в Западно-Казахстанской — 4 случая, в Кызылординской — 1, в Мангыстауской — 3, в Атырауской — 1 случай неэпидемической холеры.

Из объектов внешней среды Алматинской области был выделен один штамм *V. cholerae* O1 Eltor Ogawa, гемолиз-положительный, нетоксигенный. А также из воды открытых водоемов республики выделено 1448 штаммов *V. cholerae non* O1 [3].

Всего на наличие холерного вибриона было исследовано 26883 проб от людей и 5949 проб из окружающей среды (табл. 2).

Наибольшее количество штаммов в основном выделялись в Западно-Казахстанской, Южно-Казахстанской и Атырауской областях (рис. 1).

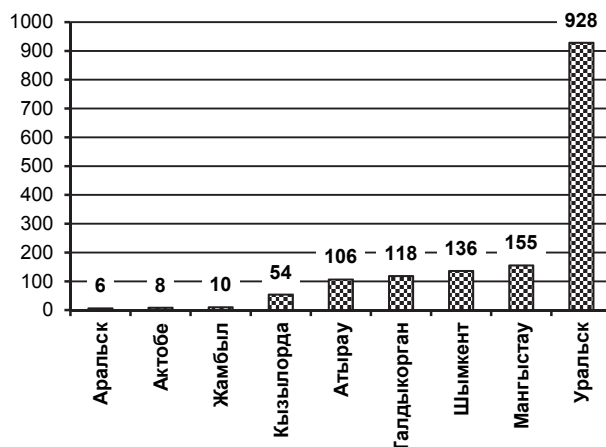


Рис. 1. Количество штаммов *V. cholerae non* O1, выделенных из объектов внешней среды.

Южно-Казахстанская область по комплексу факторов, обуславливающих эпидемическую опасность по холере (уровень заболеваемости ОКИ, обеспечение населения доброкачественной питьевой водой, наличие трансграничных водоемов, климатогеографические особенности и др.), отнесена к наиболее эпидемиологически важному — первому типу территории, и обстановка по группе острых кишечных инфекций по области остается крайне напряженной в жаркий период года [4]. Южно-Казахстанская область является наиболее сложным регионом РК в эпидемиологическом надзоре за холерой. (рис. 2) [5].

Таким образом, за 2012 год в целом по Казахстану эпидемиологическая ситуация по холере была относительно благополучной. Были зарегистрированы случаи заболевания неэпидемической холерой. Наибольшее количество случаев наблюдалось в Южно-Казахстанской области (5 случаев)

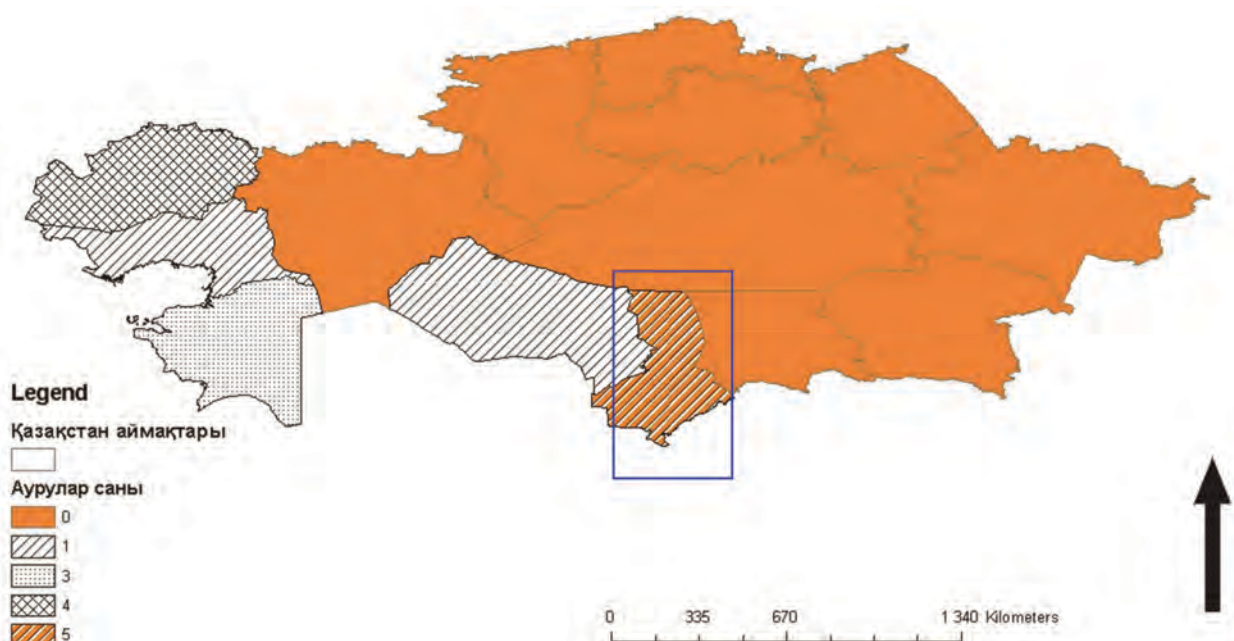


Рис. 2. Интенсивность выделения *V. cholerae non* O1 от людей в разрезе областей.

и Западно-Казахстанской области (4 случая). Один штамм *V. cholerae* O1 *Eltor* *Ogawa* выделен из объектов внешней среды Алматинской области.

Своевременное проведение научно обоснованных профилактических мероприятий по предупреждению заноса и распространения холеры, таких, как дополнительная подготовка бактериологов и лаборантов по совершенствованию лабораторной диагностики холеры — классической и современной, пространственно-временная характеристика — картографирование эпидемиологически важных мест и увеличение точек забора проб воды на наличие холерного вибриона, оказало существенное влияние на эпидемиологическое благополучие в Южно-Казахстанской области и в целом по республике.

Прогноз по холере на 2013 год остается неблагоприятным с учетом текущих зимних условий, затопления южных регионов республики, увеличения как внутренней, так и внешней миграции населения, недостаточного обеспечения чистой питьевой

водой населения некоторых регионов республики и ухудшения фона заболевания холерой в мире.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мусагалиева Р.С., Атшабар Б.Б., Сагымбек У.А. др. Эпидемиологическая обстановка по холере в Республике Казахстан за 2011 год // Бюл. СО РАМН. — Иркутск, 2012. — С. 106 — 109.
2. Мусагалиева Р.С., Атшабар Б.Б., Сагымбек У.А. и др. Эпидемиологические и экологические предпосылки распространения холеры // Матер. междунар. конф. «Здоровье» (19–21 июля, 2012). — Ашхабад, Туркменистан, 2012. — С. 713–714.
3. Отчеты ВОЗ за 2011 г. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.who.int>.
4. Отчеты противочумных станций МЗ РК за 2012 г.
5. Manual for working with ArcGIS 10 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://works.bepress.com>.

Сведения об авторах

Мусагалиева Райхан Сафаровна — начальник отдела организации консультативно-методической помощи Казахского научного центра карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева (Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Капальская, 14; тел.: +7 727 251-0293; e-mail: rmussagaliyeva@kscqzd.kz)

Сагиев Заурбек Акимханович — заведующий лабораторией холеры Казахского научного центра карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева (e-mail: zsagiyev@kscqzd.kz)

Атшабар Бахыт Бахияулы — директор Казахского научного центра карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева (e-mail: batshabar@kscqzd.kz)

Казаков Станислав Владимирович — заместитель директора по науке Казахского научного центра карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева (e-mail: s.kazakov@kscqzd.kz)

Абдирасилова Айгуль Агзамовна — заведующая референс-лаборатории Казахского научного центра карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева (e-mail: aabdirasilova@kscqzd.kz)

Исмаилова Акерке Оразалиевна — младший научный сотрудник лаборатории холеры Казахского научного центра карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева (e-mail: erke777@mail.ru)

Жунусова Гульнур Сагындыковна — младший научный сотрудник лаборатории холеры Казахского научного центра карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева (e-mail: gzhunusova@kscqzd.kz)

Абделиев Зият Жумадилович — заведующий лабораторией эпидемиологии, микробиологии и эпизоотологии чумы Казахского научного центра карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева (e-mail: abdeliyevz@kscqzd.kz)

Бердибеков Алмас Тохтамысович — начальник противочумного отделения Талдыкорганской противочумной станции (e-mail: tpcstald@mail.ru)

Сайлаубек Ратбек Сайлаубекович — начальник Шымкентской противочумной станции (e-mail: lilya2001@mail.ru)

Насырова Гульнар Б. — сотрудник лаборатории холеры Шымкентской противочумной станции (e-mail: lilya2001@mail.ru)

Маханова Лаззат Базарбаевна — сотрудник лаборатории РГКП «Южно-Казахстанский областной центр санитарно-эпидемиологической экспертизы» КГСЭН МЗ РК

Матжанова Алма Муслимовна — Кызылординская противочумная станция (e-mail: a.matganova@mail.ru)

Майканов Нурбек Смагулович — Уральская противочумная станция (e-mail: pchum@mail.ru)

Балибаев Мурат — начальник Жосалинского противочумного отделения Кызылординской противочумной станции (e-mail: m_bodykov@mail.ru)

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

УДК 616.728.2 - 089.227.84

Л.А. Дмитриева¹, В.Ф. Лебедев^{1, 2}, Е.Ю. Коршунова¹

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА И СПОСОБЫ ИХ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹ ФБГУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)² ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск)

В обзоре представлены современные данные о роли иммунной системы в развитии послеоперационных осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава. Хирургический стресс, оказывая разное по силе угнетающее воздействие на иммунную систему, является мощным фактором, создающим предпосылки для развития вторичной иммунодепрессии либо усугубляющим ее. На этом фоне вероятность развития как ранних, так и поздних послеоперационных осложнений достаточно высока, в связи с чем частота ревизионного эндопротезирования неуклонно увеличивается.

Чрезвычайно важным при ТЭТС является обеспечение стабильности эндопротеза. Проведенные за последние десятилетия исследования установили причастность к процессам остеогенеза и резорбции кости полипептидных факторов роста – цитокинов. Поэтому вопросы профилактики и коррекции потери костного вещества с использованием современных фармакологических препаратов являются важными в аспекте рассматриваемой проблемы. Не менее существенными осложнениями при эндопротезировании тазобедренного сустава считаются инфекционные. Не подлежит сомнению тот факт, что инфекционный раневой процесс является результатом взаимодействия макро- и микроорганизмов, при этом одна из ведущих ролей в этом процессе отводится иммунной системе. Среди мероприятий по профилактике послеоперационных осложнений на первый план выступает их прогнозирование, позволяющее определить правильную тактику оперативного лечения, своевременно провести комплекс подготовительных и реабилитационных мероприятий, улучшить результаты лечения и качество жизни пациентов.

Использование иммунологических методов позволило исследователям выделить критерии и разработать способы прогнозирования развития осложнений при эндопротезировании. Однако предлагаемые способы не всегда позволяют учитывать индивидуальную восприимчивость организма к различного рода инфекционным агентам; большинство из них основаны на определении целого ряда специфических, достаточно трудоемких показателей. Существенным недостатком является необходимость проведения исследований до операции и в различные сроки послеоперационного периода для определения динамической зависимости изменения лабораторных показателей, что требует достаточно длительного наблюдения за больным для получения информации о прогнозе результатов эндопротезирования. Поэтому дальнейшая разработка и использование новых способов раннего прогнозирования развития осложнений после эндопротезирования тазобедренного сустава, несомненно, позволят улучшить результаты хирургического лечения пациентов с тяжелыми формами коксартроза.

Ключевые слова: коксартроз, эндопротезирование, осложнения, иммунная система

COMPLICATIONS AT THE HIP REPLACEMENT AND WAYS OF THEIR PREDICTION (REVIEW OF LITERATURE)

L.A. Dmitrieva, V.F. Lebedev, E.Yu. Korshunova

Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk
Irkutsk State Medical University, Irkutsk

The review presents modern data on the role of immune system in development of postoperative complications at hip replacement. Surgical stress while having depressive influence on immune system is powerful factor that causes conditions for development of secondary immune depression or intensifies it. On this background possibility of development of both early and late postoperative complications is quite high, that's why frequency of revision hip replacement increases steadily.

Providing of stability of endoprosthesis is extremely important at total hip replacement. Researches realized during last decades determined connection of processes of osteogenesis and bone resorption and polypeptide factors of growth – cytokines. That's why questions of prevention and correction of loss of bone substance with use of modern pharmacological preparations are important in the movement of observed problem. Infectious complications are also very significant ones at hip replacement. The fact of infectious process being the result of interrelation of macro- and microorganisms and immune system having one the leading roles in this process is doubtless.

Among all the measures for prevention of postoperative complications their prevention that allows to determine right tactics of operative treatment, to realize complex of preparatory and rehabilitation measures and to improve the results of treatment and quality of life of patient, becomes important.

Use of immunologic methods allowed to choose criteria and to develop ways of prevention of development of complications at hip replacement. However proposed ways not always allow to count individual susceptibility of an organism to different infectious pathogens; most of them are based on the determination of various specific and quite laborious indices. Necessity of realization of researches before an operation and in different terms of postoperative period for determination of dynamic dependence of changes of laboratory indices is significant disadvantage and requires quite prolonged observation of the patient for getting an information about prevention of hip replacement results. That's why further development and use of new ways of early hip replacement undoubtedly allows to improve results of surgical treatment of patients with different forms of coxarthrosis.

Key words: coxarthrosis, endoprosthesis replacement, complications, immune system

Более полувека прошло с того момента, когда К.М. Сиваш положил начало технологии эндопротезирования тазобедренного сустава в нашей стране. За этот период разработано большое количество конструкций эндопротезов и методик по их имплантации. Проблеме замены сустава на искусственный в настоящее время уделяется большое внимание: изучаются показания и противопоказания к операции, особенности пред- и послеоперационного ведения больных, социально реабилитационный эффект и его влияние на качество жизни. По мере освоения хирургических технологий и увеличения количества выполняемых вмешательств по имплантации тазобедренных эндопротезов все чаще возникают вопросы лечения осложнений, которые неизбежно сопровождают любое хирургическое вмешательство в целом и протезирование тазобедренного сустава (ТЭТС) в частности [7, 8, 15, 23, 24].

Чрезвычайно важным при ТЭТС является обеспечение стабильности эндопротеза. По данным литературы, у 25–60 % пациентов признаки расшатывания эндопротезов появляются уже в течение первых лет после имплантации [14, 17, 22, 25]. Основными причинами осложнения многие ученые считают неравномерное распределение механической нагрузки, микроподвижность эндопротеза вследствие его непрочной фиксации, металлоз, эффекты местной воспалительной реакции и иммунного ответа организма на имплантат, дисплазию костной ткани. В настоящее время приоритет отдается двум гипотезам, объясняющим причины расшатывания эндопротеза. Биомеханическая гипотеза базируется на решении вопросов, основным из которых является неадекватность функциональных напряжений, испытываемых костью в зоне контакта с протезом и пагубно влияющих на нее. Воспалительная гипотеза объясняет возникающее при этом асептическое расшатывание как следствие реактивной перестройки и резорбции кости в ответ на переменную нагрузку. Происходящие при этом морфологические изменения можно расценивать как защитную воспалительную реакцию тканей на инородное тело.

Проведенные за последние десятилетия исследования установили причастность к процессам остеогенеза и резорбции кости полипептидных факторов роста — цитокинов. Ключевым цитокином, направляющим терминальную дифференцировку прекурсоров остеокластов и стимулирующим резорбтивную активность зрелых остеокластов, является цитокин-лиганд RANKL [33]. Большинство известных факторов с выраженной остеокластогенной активностью действуют опосредованно через RANKL, усиливая его синтез остеобластами, стромальными клетками, Т- и В-лимфоцитами [34, 38, 44, 45]. В качестве кофакторов, модулирующих ответ остеокластов и остеобластов на эссенциальные факторы и костимулирующие мембранные молекулы, выступают цитокины, синтезируемые активированными лимфоцитами, коктейль из которых и определяют

изменения характера метаболизма в костной ткани [43]. Наиболее пристальное внимание привлекли цитокины с проостеокластогенной активностью. Так, показано, что ИЛ-1 α и ИЛ-1 β оказывал мощный стимулирующий эффект на резорбтивные процессы *in vitro* и *in vivo*, что определялось как прямым действием на остеокласты, так и опосредованной стимуляцией продукции RANKL в стромальных/osteобластических клетках, а также усилением синтеза простагландинов в костной ткани [37].

Мощное стимулирующее воздействие на процессы резорбции в костной ткани оказывает ФНО- α . Введение ФНО- α мышам повышало уровень кальция в сыворотке, усиливало образование зрелых остеокластов и костную резорбцию [10, 49]. ФНО- α увеличивал численность остеокластических предшественников в костном мозге, а также ингибировал дифференцировку остеобластов и формирование костной ткани, индуцированных костными морфогенетическими белками (BMPs) [46]. Таким образом, ФНО- α , обладая прямым и опосредованным активирующим действием на остеокластогенез, повышает чувствительность клеток остеокластической линии к различного рода проостеокластогенным факторам, выступая в качестве как промотора, так и аддитивного кофактора резорбтивного компонента костного метаболизма. Учитывая, что ФНО- α синтезируется в больших количествах всеми клетками иммунной системы в ответ на все без исключения стимулы, индуцирует и усиливает продукцию других медиаторов воспаления, становится понятным, почему акцентируется внимание на анти-ФНО-терапии в контроле патологической костной резорбции. Поэтому вопросы профилактики и коррекции потери костного вещества с использованием современных фармакологических препаратов являются важными в аспекте рассматриваемой проблемы.

Не менее существенными осложнениями при эндопротезировании тазобедренного сустава считаются инфекционные [23, 25, 27, 30, 35, 39]. По периоду возникновения инфекционные осложнения могут быть ранние, манифестирующие в срок до 3 месяцев с момента операции, и поздние, развивающиеся в срок от 3 до 12 месяцев. В зависимости от локализации инфекционного процесса они подразделяются на поверхностные и глубокие [23, 32]. Поверхностные возникают в течение 1 года после операции, вовлекают только кожу и подкожные ткани в области разреза и не имеют сообщения между имплантатом и очагом инфекции. Глубокие инфекции также возникают в течение 1 года, вовлекают глубокие фасциальные и мышечные слои в области разреза, при этом собственно патологический очаг локализован непосредственно в области имплантата. Временной фактор позволяет распределить инфекционные осложнения с учетом времени возникновения и источника инфицирования на острые, поздние хронические и гематогенные. Острые инфекции — это, как правило, результат попадания микроорганизмов в сустав с окружающей кожи и дренажей во время

операции или вскоре после нее. Поздние хронические инфекции могут возникать в результате интраоперационного инфицирования из воздуха, с хирургических инструментов или с поверхности имплантата. Гематогенные возникают в результате заноса микроорганизмов в область искусственного сустава с помощью кровотока из других органов и систем организма [28].

На сегодняшний день известно, что такие возбудители, как *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* и ряд других, способны формировать внеклеточный матрикс (гликокаликс), представляющий собой примитивные экологические системы, называемые биопленками. Фиксированные биопленки формируются на поверхности инородных тел, в частности — имплантатов, и позволяют микроорганизмам получать ряд преимуществ для своего существования, например, защищают их от контакта с компонентами системы комплемента, фагоцитами и другими иммунокомпетентными клетками, что снижает ответ иммунной системы на возбудитель [31, 36].

В развитии инфекционных осложнений в последние годы большое внимание уделяется такому фактору, как транслокация кишечной микрофлоры в зону оперативного вмешательства [12, 20]. Существует по крайней мере две трактовки этого процесса. Согласно первой, бактериальная транслокация возникает при резком угнетении иммунной системы вследствие стресса, травмы и других экстремальных воздействий. Согласно второй, транслокацию следует рассматривать не только как механизм проникновения возбудителей в анатомические структуры, но и, при определенных условиях, как некий природный защитный механизм. При этом важно, чтобы транслоцировалась нормальная, а не патогенная кишечная микрофлора, и физиологический процесс не принимал патологический характер.

Таким образом, не подлежит сомнению тот факт, что инфекционный раневой процесс является результатом взаимодействия макро- и микроорганизмов, при этом одна из ведущих ролей в этом процессе отводится иммунной системе.

В настоящее время среди мероприятий по профилактике послеоперационных осложнений на первый план выступает их прогнозирование, позволяющее определить правильную тактику оперативного лечения, своевременно провести комплекс подготовительных и реабилитационных мероприятий и, в конечном итоге, улучшить результаты лечения и, соответственно, качество жизни пациентов [4, 5, 9, 16].

Так, А.В. Костюшко [13] в числе наиболее значимых прогностических критериев выделила высокие уровни ЦИК и снижение поглотительной способности нейтрофилов в раннем послеоперационном периоде (3 — 7-е сутки). На основании изменения концентрации в сыворотке крови IgG и IgA, а также активности натуральных киллеров (НК) и миграционной способности лейкоцитов в реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) до

операции и в разные сроки послеоперационного периода Г.А. Плоткин с соавт. [21] предложили способ оценки состояния больного и прогноза осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава. Низкие значения показателей в РТМЛ (равные или менее 0 %) в сочетании с устойчивым отклонением от нормы показателей активности НК и сниженным уровнем IgG свидетельствуют о том, что вероятность развития тяжелых послеоперационных осложнений высока и являются основанием для проведения курса иммунокорригирующей терапии. При благоприятном течении послеоперационного периода исследуемые показатели нормализовались к концу 2-й недели. Как отмечают сами авторы, предлагаемые критерии требуют проведения иммунологического исследования до операции и неоднократно в послеоперационном периоде для определения динамической зависимости изменения указанных показателей. Это обстоятельство предполагает достаточно длительное наблюдение за больными и не позволяет включить в план лечебных мероприятий проведение иммунокорригирующей терапии с целью профилактики возможных послеоперационных осложнений.

О.В. Бердюгина с соавт. [3] к иммунологическим критериям неблагоприятного исхода эндопротезирования относят:

- содержание лимфоцитов в пределах верхней границы нормальных значений и выше (точность прогноза — 73 %);
- повышение на 3-и сутки после операции индекса сдвига в реакции розеткообразования с теофилином (точность прогноза — 71,4 %);
- увеличение в эти же сроки количества моноцитов более чем на 50 % от нормы (точность прогноза — 64,3 %);
- снижение концентрации IgG до операции или на 3-и сутки после нее (точность прогноза 64,3 %).

С.А. Гольдвис с соавт. [10] для оценки состояния иммунологической резистентности у больных, которым выполнялись оперативные вмешательства на тазобедренном суставе, определяли литическую активность сыворотки крови. Было установлено, что при уровне β -лизинов от 10 до 755 ед. оптической плотности послеоперационный период протекал без осложнений, а при более низких или высоких показателях достоверно возрастала частота гнойно-воспалительных осложнений. А.А. Арутчева с соавт. [1], прогнозируя развитие инфекционных осложнений, основывались на концентрации лизоцима в крови и раневом секрете, а И.Г. Чеснокова [26] считала таким признаком снижение концентрации IgG и IgA более чем на 50 % без тенденции к восстановлению спустя неделю с момента операции.

В развитии гнойно-септических осложнений при операциях эндопротезирования показана роль активных нейтрофилов [2]. Эти клетки выделяют целый ряд факторов, повреждающих окружающие ткани. Если обширное повреждение тканей сочетается с действием бактериальных продуктов,

например, липополисахаридов, а также с ацидозом и кровопотерей, происходит особенно сильная активация этих клеток [29, 42, 47]. По мнению авторов, увеличение доли активных нейтрофилов на 1–3-и сутки после операции следует считать неблагоприятным прогностическим признаком, что, возможно, связано с обширным повреждением или наличием микробной инвазии. Это согласуется с экспериментальными исследованиями, свидетельствующими о том, что нейтрофилы накапливаются в поврежденных мышцах уже в течение первого часа после травмы, причем первыми в ткани выходят наиболее активные из них [40, 41]. Если в организме отсутствуют факторы, их активирующие, то неактивные нейтрофилы, выходящие в кровоток из костного мозга, не успевают активироваться. Падение доли активных нейтрофилов соответствует благоприятному течению послеоперационного периода. Это дает авторам основание считать целесообразным назначение препаратов, снижающих способность нейтрофилов накапливаться в очаге поражения на фоне увеличения количества активных нейтрофилов в раннем послеоперационном периоде. К таким препаратам относится тепоксалин — блокатор лейкоцитарной адгезии и воспаления. Механизм его действия состоит в подавлении синтеза ряда адгезионных молекул (CD11b, ICAM-1, E-селектина) на уровне транскрипции как на эндотелиальных клетках, так и на нейтрофилах.

Р.В. Винчель и Е.В. Маркелова [6] определили диагностическое и прогностическое значение показателей ИЛ-12p40 и ИЛ-12p70 при эндопротезировании тазобедренного сустава у больных с коксартрозом и выявили определенные различия уровня субъединиц ИЛ-12 при гладком и осложненном течении послеоперационного периода. Авторы пришли к выводу, что ранняя активация противовоспалительного ИЛ-12p40 (в первые сутки после операции) может служить прогностическим критерием развития послеоперационных осложнений.

Еще один аспект ответной реакции иммунной системы на имплантацию эндопротеза связан с его асептическим расшатыванием. Так, В.А. Неверов с соавт. [18, 19] считают, что наличие массивного инородного тела вызывает остеолит под действием неспецифических факторов иммунологической резистентности с последующим подключением специфических иммунных механизмов, инициирующих потенцирование комплексного процесса, завершающегося отторжением имплантата. По мнению авторов, риск отторжения инородного тела увеличивается в том случае, когда в сыворотке крови больных до операции определяются высокие концентрации IgG и IgM, повышенные уровни ЦИК, выраженная активность ферментов перекисного метаболизма. О.В. Зыкина с соавт. [11] у больных с явлениями асептического расшатывания компонентов эндопротеза определяли увеличение количества нейтрофилов в периферической крови с 3-го месяца после операции, сопровождающееся активацией кислородзависимых и угнетением кислороднезависимых механизмов внутриклеточного

киллинга. О.В. Бердюгина с соавт. [3] в качестве прогностических критериев развития нестабильности имплантата выделили следующие: снижение концентрации IgG и повышение IgE до операции; повышение уровня ИЛ-1 β и содержания катионных белков нейтрофилов в послеоперационном периоде.

Таким образом, приведенный в обзоре анализ литературных данных свидетельствует о значимой роли иммунной системы в развитии послеоперационных осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава. Проведение иммунологического мониторинга до и после операции позволило исследователям выделить критерии, позволяющие прогнозировать развитие осложнений. Однако следует отметить определенные недостатки известных способов, а именно: предлагаемые критерии не всегда позволяют учитывать индивидуальную восприимчивость организма к различного рода инфекционным агентам при воздействии неблагоприятных стрессорных факторов на иммунную систему; большинство из них основаны на определении целого ряда специфических, достаточно трудоемких показателей, что выполнимо только в условиях специализированной, хорошо оснащенной иммунологической лаборатории. Существенным недостатком является необходимость проведения исследований до операции и в различные сроки послеоперационного периода для определения динамической зависимости изменения лабораторных показателей, что требует достаточно длительного наблюдения за больным для получения информации о прогнозе результатов эндопротезирования. Поэтому дальнейшая разработка и использование новых способов раннего прогнозирования развития осложнений после эндопротезирования тазобедренного сустава, несомненно, позволит улучшить результаты хирургического лечения пациентов с тяжелыми формами коксартроза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутчева А.А., Петраков А.А., Нуждин В.И., Попова Т.П. Ранняя диагностика послеоперационных осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава // Вест. хир. им. И.И. Грекова. — 1997. — Т. 152, № 3–4. — С. 79–82.
2. Балберкин А.В., Родионов С.В. Особенности послеоперационного течения при операциях эндопротезирования на фоне различной активации нейтрофилов // Гений ортопедии. — 1999. — № 2. — С. 92–97.
3. Бердюгина О.В., Полляк М.Н., Бердюгин К.А. Дооперационное прогнозирование результатов эндопротезирования тазобедренного сустава // Человек и его здоровье: Матер. междунар. конгр. — СПб., 2001. — С. 19–20.
4. Бердюгина О.В., Петрович Н.С., Базарный В.В. Клинико-диагностическое значение иммунологических тестов при эндопротезировании тазобедренного сустава // Мед. иммунол. — 2002. — Т. 4, № 2. — С. 141–142.
5. Божкова С.А., Мамаева Е.Г., Еропкина Е.М. Прогностическая ценность лабораторных показате-

лей при эндопротезировании тазобедренного сустава // Клини. лаб. диагностика. — 2000. — № 10. — С. 30.

6. Винчель Р.В., Маркелова Е.В. Диагностическое и прогностическое значение показателей IL-12p40 и IL-12p70 до и после эндопротезирования тазобедренных суставов у больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями // Мед. иммунол. — 2006. — Т. 8, № 2–3. — С. 388.

7. Волокитина Е.А., Зайцева О.П., Колотыгин Д.А., Вишняков А.А. Локальные интраоперационные и ранние послеоперационные осложнения эндопротезирования тазобедренного сустава // Гений ортопедии. — 2009. — № 3. — С. 71–77.

8. Волокитина Е.А., Чепелева М.В. Лазерная проточная цитометрия в лабораторном иммунологическом мониторинге эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов // Гений ортопедии. — 2011. — № 3. — С. 131–135.

9. Герасимов А.А., Намоконов Е.В., Давыдов С.О. Иммунологические критерии прогнозирования гнойно-воспалительных осложнений в хирургии // Мед. иммунол. — 2003. — Т. 5, № 3–4. — С. 395–396.

10. Гольдвис С.А., Замулин А.Д., Пак В.П., Лапкина Е.Г. Профилактика инфекционных осложнений при операциях на тазобедренном суставе // Актуальные вопросы травматологии и ортопедии. — Екатеринбург, 1997. — С. 313–318.

11. Зыкина О.В., Поляк М.Н., Петрович Н.С. О прогностическом значении иммунологических тестов при эндопротезировании тазобедренного сустава // Матер. конгр. травматологов-ортопедов России с междунар. участием. — Ярославль, 1999. — С. 149.

12. Копылов В.А. Значение феномена транслокации бактерий из желудочно-кишечного тракта в патогенезе хирургической инфекции при повреждениях: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27, 03.00.25. — Оренбург, 2005. — 26 с.

13. Костюшко А.В. Иммунологический мониторинг при эндопротезировании тазобедренного сустава: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.36. — Владивосток, 2000. — 26 с.

14. Кроитор Г.М., Дарчук М.И., Пулбере О.П., Бецишор А.В. и др. Ревизионное эндопротезирование при асептической нестабильности вертлужного компонента // Ортопед., травматол. и протезир. — 2008. — № 4. — С. 67–70.

15. Кузьмин И.И. Методологические основы профилактики и лечения осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.17, 14.01.15. — М., 2010. — 41 с.

16. Мартынов А.И., Тверской К.А., Голубева Н.Н. Использование систем прогнозирования развития иммунодефицитных состояний при иммуномониторинге // Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии: Сб. тр. 1-й нац. конф. РААКИ. — М., 1997. — С. 289.

17. Маслов А.П. К вопросу эндопротезирования тазобедренного сустава // Ортопед., травматол. и протезир. — 2008. — № 2. — С. 10–14.

18. Неверов В.А., Рыков Ю.А. Современная иммунодиагностика при эндопротезировании тазобедренного сустава // Человек и его здоровье: междунар. конгр. — СПб., 1997. — С. 159.

19. Неверов В.А., Рыков Ю.А. Диагностические возможности показателей неспецифического и специфического иммунитета при эндопротезировании тазобедренного сустава // Тез. докл. V обл. науч.-практ. конф. травматологов-ортопедов. — СПб., 1999. — С. 49.

20. Никитенко В.И., Захаров В.В., Бородин А.В., Симоненко Е.В. и др. Роль транслокации бактерий в патогенезе хирургической инфекции // Хирургия. — 2001. — № 2. — С. 63–66.

21. Плоткин Г.Л. Неустойчивость системы «бедренная кость — эндопротез» // Актуальные вопросы ортопедии, травматологии и военно-полевой хирургии: Сб. науч. тр. — Н. Новгород, 1999. — С. 54–56.

22. Прохоренко В.М. Первичное и ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава. — Новосибирск: АНО «Клиника НИИТО», 2007. — 348 с.

23. Прохоренко В.М., Павлов В.В. Инфекционные осложнения при эндопротезировании тазобедренного сустава. — Новосибирск: Наука, 2010. — 179 с.

24. Слободской А.Б., Осинцев Е.Ю., Лежнев А.Г. Осложнения после эндопротезирования тазобедренного сустава // Вестн. травматол. и ортопед. им. Н.Н. Приорова. — 2011. — № 3. — С. 59–63.

25. Филиппенко В.А., Танькут В.А., Масандика С.Х. Ошибки и осложнения при эндопротезировании тазобедренного сустава и их профилактика // Вестн. травматол. и ортопед. — 1998. — № 3. — С. 37–40.

26. Чеснокова И.Г. Иммунологические и гемостазиологические нарушения при травматической болезни у пожилых людей // Клини. геронтол. — 2000. — № 7–8. — С. 19–22.

10. Boyce B.F., Li P., Yao Z. TNF α and pathologic bone resorption // Keio. J. Med. — 2005. — Vol. 54. — P. 127–131.

27. Gallo J., Kolar M., Novotny R., Rihakova P. et al. Pathogenesis of prosthesis-related infection // Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech. Repub. — 2003. — Vol. 147, N 1. — P. 27–35.

28. Gallo J., Landor I., Vavrik P. Current strategies for prevention of prosthetic joint infection // Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech. — 2006. — Vol. 73, N 4. — P. 229–236.

29. Herra C., Keane C., Whelean C. An increased expression of receptors on neutrophil and monocytes may reflect ongoing bacterial infection // J. Med. Microbiol. — 1996. — Vol. 44. — P. 135–140.

30. Herruzo-Cabrera R., Lopez-Gimenez R., Diez-Sebastian J., Lopez-Acinero M.J. et al. Surgical site infection of 7301 traumatologic inpatients (divided in two sub-cohorts, study and validation): modifiable determinants and potential benefit // Eur. J. Epidemiol. — 2004. — Vol. 19, N 2. — P. 163–169.

31. Hsieh P.N., Lee M.S., Hsu K.Y., Chang Y.H. et al. Gram-negative prosthetic joint infection: risk factors and outcome of treatment // *Clin. Infect. Dis.* — 2009. — Vol. 49, N 7. — P. 1036 — 1043.
32. Janoda D., Nyc O., Simsa J., Kucera E. et al. Late hematogenous infection of prosthetic joints in our patients and proposal for a system of prevention // *Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech.* — 2007. — Vol. 74, N 6. — P. 397 — 400.
33. Kearns A.E., Khosla S., Kostenuik P.J. Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand and Osteoprotegerin Regulation of Bone Remodeling in Health and Disease // *Endocr. Rev.* — 2008. — Vol. 29 (2). — P. 155 — 192.
34. Leibbrandt A., Penninger J.M. RANK/RANKL: regulators of immune responses and bone physiology // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 2008. — Vol. 1143. — P. 123 — 150.
35. Mangram A.J., Horan T.C., Pearson M.L., Silver L.S. et al. Guideline for prevention of surgical site infection. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* — 1999. — Vol. 20, N 4. — P. 250 — 280.
36. Martinez-Pastor J.C., Munos-Mahamud E., Vilchez F., Garcia-Ramiro S. et al. Outcome of acute prosthetic joint infections due to gram-negative bacilli treated with open debridement and retention of the prosthesis // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2009. — Vol. 53, N 11. — P. 4772 — 4777.
37. Nakamura I., Jimi E. Regulation of osteoclast differentiation and function by interleukin-1 // *Vitam. Horm.* — 2006. — Vol. 74. — P. 357 — 370.
38. Quinn J.M., Gillespie M.T. Modulation of osteoclast formation // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2005. — Vol. 328. — P. 739 — 745.
39. Ridgeway S., Wilson J., Charlet A., Kafatos G. et al. Infection of the surgical site after arthroplasty of the hip // *J. of Bone J. Surg.: British volume.* — 2005. — Vol. 87-B, N 6. — P. 844 — 850.
40. Sengelov H., Follin P., Kjeldsen L., Lollike K. et al. Mobilization of granules secretory vesicles during in vivo exudation of human neutrophils // *J. Immunol.* — 1995. — Vol. 154. — P. 4157 — 4165.
41. Simpson R., Alon R., Kobzik L., Valeri C.R. et al. Neutrophil and nonneutrophil mediated injury in intestinal ischemia-reperfusion // *Ann. Surg.* — 1993. — Vol. 218. — P. 444 — 454.
42. Steadman R., Retersen M., Williams I. Human neutrophil secondary granule exocytosis is independent of protein kinase activation and is modified by calmodulin activity // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* — 1996. — Vol. 28. — P. 774 — 786.
43. Takayanagi H. Osteoimmunology and the effects of the immune system on bone // *Nat. Rev. Rheumatol.* — 2009. — Vol. 5 (12). — P. 667 — 676.
44. Theill L.E., Boyle W.J., Penninger J.M. RANK-L and RANK: T-cells bone loss, and mammalian evolution // *Ann. Rev. Immunol.* — 2002. — Vol. 20. — P. 795 — 823.
49. Wei S., Kitaura H., Zhou P., Ross F.P. et al. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis // *J. Clin. Invest.* — 2005. — Vol. 115. — P. 282 — 290.
45. Weitzmann M.N., Pacifici R. An IL-7-dependent rebound in thymic T cell output contributes to the bone loss induced by estrogen deficiency // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2005. — Vol. 102. — P. 16735 — 16740.
46. Yamazaki M., Fukushima H., Shin M., Katagiri T., Doi T. et al. Tumor necrosis factor alpha represses bone morphogenetic protein (BMP) signaling by interfering with the DNA binding of Smads through the activation of NF- κ B // *J. Biol. Chem.* — 2009. — Vol. 284 (51). — P. 35987 — 35995.
47. Zhon L., Pope B., Chourmouris E. Tepoxalin locks neutrophil migration into cutaneous inflammatory sites by inhibing Mac-1 and E selectin expression // *Eur. J. Immunol.* — 1996. — Vol. 26. — P. 120 — 129.

Сведения об авторах

Дмитриева Людмила Аркадьевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением лабораторной диагностики ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: 8 (3952) 29-03-50)

Лебедев Виктор Федорович — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения лабораторной диагностики ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН, ассистент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии с курсами нейрохирургии и мануальной терапии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск)

Коршунова Елена Юрьевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лабораторной диагностики ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

В.В. Долгих, Н.С. Хантаева, Ю.Н. Ярославцева, Д.В. Кулеш

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ СРЕДИ ДЕТСКОГО И ПОДРОСТКОВОГО НАСЕЛЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)**

Туберкулез сегодня остается одной из самых актуальных проблем здравоохранения в мире. По данным ВОЗ, треть населения мира инфицирована микобактериями туберкулеза. Ежегодно в мире от туберкулеза умирает 2–3 млн. человек. За последние годы в Российской Федерации заболеваемость туберкулезом увеличилась в 2,3 раза, смертность от него — в 1,9 раз, распространенность — на 4 %. Ухудшение эпидемиологической ситуации по туберкулезу характеризуется ростом заболеваемости среди всех возрастных групп, особенно среди детского населения. В Иркутской области эпидемиологическая ситуация по туберкулезу среди детей и подростков остается напряженной. К основным причинам неудовлетворительных показателей по туберкулезу в Иркутской области относят: наличие значительного резервуара туберкулезной инфекции среди населения области; значительный уровень распространения ВИЧ-инфекции в регионе; неудовлетворительную материально-техническую базу противотуберкулезных учреждений области; кадровый дефицит в учреждениях противотуберкулезной службы; недостаточный уровень профилактических мероприятий в очагах туберкулезной инфекции; отсутствие современной медицинской информационной системы в противотуберкулезных учреждениях области.

Для оптимизации сложившейся ситуации при разработке противотуберкулезных программ необходимо учитывать региональные особенности эпидемической ситуации, осуществлять контроль и организацию помощи детям из очагов туберкулезной инфекции, проводить контролирующую химиопрофилактику в санаторных условиях.

Ключевые слова: туберкулез, дети, подростки, Иркутская область

EPIDEMIOLOGICAL SITUATION ON TUBERCULOSIS AMONG THE CHILDREN AND TEENAGE POPULATION (REVIEW OF LITERATURE)

V.V. Dolgikh, N.S. Khantaeva, Y.N. Yaroslavl'tseva, D.V. Kulesh

Scientific Centre of the Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, Irkutsk

Tuberculosis is nowadays one of the most actual problems of world public health service. According to the data of WHO, one third of world's population is infected with tuberculosis microbacteria. Every year 2–3 millions of people die because of tuberculosis. During last years in Russia tuberculosis morbidity increased 2,3 times, mortality — 1,9 times and prevalence — 4 %. Aggravation of epidemiological situation on tuberculosis is characterized by increase of morbidity among all age groups and especially among the children. In Irkutsk region epidemiological situation on tuberculosis is still intensive. Main reasons of unsatisfactory indices of tuberculosis in Irkutsk region are: presence of significant reservoir of tuberculosis infection among the population of the region; significant level of prevalence of HIV-infection; unsatisfactory material and technical base of antituberculous institutions of the region; personnel deficiency in antituberculous institutions; insufficient level of preventive measures in foci of tuberculosis infection; absence of modern medical informational system in antituberculous institutions of the region.

To optimize the situation at the development of antituberculous measures it is necessary to take into account regional peculiarities of epidemic situation, to realize control and organization of an aid for children from the foci of tuberculosis infection and to carry out controlled chemical prophylaxis in sanatorium conditions.

Key words: tuberculosis, children, teenagers, Irkutsk region

Туберкулез сегодня остается одной из самых актуальных проблем здравоохранения в мире. Ухудшение эпидемиологической ситуации послужило причиной провозглашения Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 1993 году туберкулеза глобальной опасностью [2, 19, 21, 27].

В 1999 году было введено понятие «глобальное бремя туберкулеза», которое «несет» мировое общество от распространения данного заболевания среди населения всего мира. С этой точки зрения было выделено 22 страны с наибольшим бременем туберкулеза. В сумме эти страны дают 80 % новых случаев туберкулеза в мире, в их число входит также и Российская Федерация [32, 33].

По данным ВОЗ, треть населения мира инфицирована микобактериями туберкулеза. Согласно

оценке ВОЗ, в мире в 2009 году туберкулезом заболело 9,4 млн. человек (137 на 100 тыс. населения). Ежегодно в мире от туберкулеза умирает 2–3 млн. человек.

С начала 90-х годов XX в., после почти 20 лет планомерного снижения основных эпидемиологических показателей, отражающих распространение туберкулеза, в нашей стране отмечено ухудшение эпидемической ситуации по туберкулезу [1, 6, 5, 29]. За период 1991–2010 гг. в Российской Федерации заболеваемость туберкулезом увеличилась в 2,3 раза, смертность — в 1,9 раз, распространенность — на 4 %.

Наименьший показатель заболеваемости туберкулезом в Российской Федерации был зарегистрирован в 1991 году и составлял 34,0 на 100

тыс. населения. С 1992 года начался рост всех показателей, характеризующих эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу. Первый подъем показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза зарегистрирован в 1993 г. Это обусловлено резким ухудшением эпидемической ситуации в стране в этот период. Этот период характеризуется выраженным темпом роста показателя заболеваемости среди постоянного населения (12,7 %), а также высоким темпом роста показателя заболеваемости туберкулезом детей (14,3 %). Второй скачок темпов роста показателя заболеваемости произошел в 1995 г. Этот подъем был обусловлен изменением подходов к регистрации новых случаев заболевания контингентов следственных изоляторов и заключенных, а также включением в показатель случаев заболевания, которые ранее не учитывались. Третий подъем показателя заболеваемости в 1999 г. обусловлен экономическим кризисом 1998 г. и повсеместным переходом к новому формированию показателя заболеваемости. В 1999 г. почти все субъекты Российской Федерации включили в отчеты сведения о заболеваниях туберкулезом контингентов пенитенциарных учреждений, мигрантов, лиц без определенного места жительства и прочих лиц, которые ранее не учитывались [29]. К 2000 году показатель заболеваемости вырос в 2,7 раза (с 35,8 до 90,7 на 100 тыс. населения), а среднегодовой прирост составил 16,9 % [5]. В 2003–2008 гг. наблюдалась стабилизация показателя заболеваемости на уровне 82–85 на 100 тыс. населения (2008 г. — 85,1). В последние годы Российская Федерация добилась существенных успехов в борьбе с туберкулезом, снизились показатели заболеваемости и смертности. В 2010 г. из различных источников, включая федеральный и региональные бюджеты, на противотуберкулезные мероприятия было выделено более 30 млрд. рублей. В течение 2009–2010 г. регистрируемая заболеваемость туберкулезом начала снижаться, и в 2010 г. Она достигла значения 77,4 на 100 тыс. населения [26].

Данный период характеризуется сложными социально-экономическими условиями. Выделяют ряд причин, способствующих ухудшению эпидемической ситуации по туберкулезу: ухудшение социально-экономических условий жизни населения, военные действия, увеличение миграционных процессов, рост численности социально-дезадаптированных групп населения и контингентов пенитенциарных учреждений, развития вспышек туберкулеза в ограниченных коллективах (система ГУИН), распространения ВИЧ-инфекции, общего снижения финансирования здравоохранения, а также, в частности, резкое сокращение финансирования лечебных и профилактических противотуберкулезных мероприятий, ликвидация управленческой вертикали в здравоохранении, что негативно сказалось на формировании единой политики борьбы с туберкулезом и т.д. [4, 25, 29, 30].

Влияние социально-экономических факторов на заболеваемость туберкулезом подтверждается значительным вкладом безработных в показатель

впервые выявленных больных туберкулезом, что было особенно заметно в кризисные годы. В 2010 году их вклад достигает во многих субъектах Российской Федерации 50 %.

Ухудшение эпидемиологической ситуации по туберкулезу характеризуется ростом заболеваемости среди всех возрастных групп, особенно среди детского населения. Заболеваемость туберкулезом детей — важный прогностический эпидемиологический показатель, отражает общую эпидемическую ситуацию по туберкулезу в регионе.

В целом по Российской Федерации с 1992 по 2010 гг. заболеваемость туберкулезом детского населения увеличилась в 1,6 раза, распространенность — в 1,5 раза.

За период с 1992 по 2001 гг. показатель заболеваемости туберкулезом детей в возрасте 0–14 лет вырос в 2 раза. Регистрацию высокой детской заболеваемости туберкулезом в данный период связывают с гипердиагностикой туберкулеза вследствие внедрения компьютерной томографии. Последующие пять лет данный показатель оставался на уровне 16 на 100 тыс. населения. В 2008 г. показатель заболеваемости туберкулезом детей снизился до 15,3 на 100 тыс. детского населения и с тех пор практически не изменился (15,2 на 100 тыс. в 2010 г.). Показатель заболеваемости детей зависит от организации выявления и регистрации случаев заболевания [26].

Заболеваемость детей и подростков имеет свои характерные особенности. В возрасте от 0 до 18 лет наиболее высокую заболеваемость туберкулезом имеют подростки и дети 3–6 лет. Наиболее неблагоприятно протекает туберкулез в раннем детском и подростковом возрасте [13]. Так, в 2010 г. наиболее высокий уровень заболеваемости у детей приходится на 3–6 лет — 20,9 на 100 тыс. детей этого возраста, несмотря на вакцинацию БЦЖ при рождении и ежегодную туберкулинодиагностику (охват 85–95 % детского населения). Данный факт объясняется только большим эпидемиологическим очагом туберкулеза в стране. У подростков в возрасте 15–17 лет заболеваемость составила 36 на 100 тыс. В целом же ситуация с туберкулезом продолжает оставаться весьма напряженной. У подростков развиваются более тяжелые формы туберкулеза, чем у детей: распад легочной ткани определяется у 36,4 %, бактериовыделение — у 28 % [4].

Структура впервые выявленного туберкулеза у детей, как правило, отражает работу территорий по профилактике и раннему выявлению заболевания. Клинические формы заболевания у детей, по данным государственной статистики, характеризуются преобладанием туберкулеза органов дыхания в виде поражения внутригрудных лимфатических узлов без распространения на легочную ткань. У подростков туберкулез органов дыхания часто протекает с поражением легочной ткани, отличается быстрым прогрессированием процесса и развитием осложнений, требующих в большинстве случаев оперативного лечения. В 2010 г. в структуре

клинических форм туберкулеза органов дыхания у детей преобладают лимфадениты (49 %), первичный туберкулезный комплекс (25 %), на плевриты приходится 12 %. В последние годы отмечено существенное изменение в структуре осложненного туберкулеза: в доантибактериальный период у детей преобладали осложнения в виде острой легочной и внелегочной диссеминации с развитием туберкулезного менингита; в 1960—1970 гг. — чаще экссудативный характер осложнений с поражением плевры и туберкулезом бронхов; в настоящее время увеличилось число детей с поражением лимфоузлов средостения, приобретающим часто хроническое течение с формированием крупных кальцинатов и последующей инвалидизацией ребенка. Неблагоприятным прогностическим фактором является также высокая доля больных туберкулезом детей с множественной лекарственной устойчивостью. В 2010 г. доля таких детей и подростков составила 16,8 % и 17,4 %, соответственно, из всех детей и подростков-бактериовыделителей; у взрослых больных туберкулезом число больных с множественной лекарственной устойчивостью не превышает 14,4 % [4].

В Российской Федерации в течение многих десятилетий проводится огромная планомерная работа по предупреждению туберкулеза у детей. Разработана и проводится целая система противотуберкулезных мероприятий. Оказание противотуберкулезной помощи детям и подросткам имеет в основном профилактическую направленность и нацелено на предупреждение заражения, своевременное выявление впервые инфицированных, диспансерное наблюдение детей и подростков с повышенным риском заболевания и больных туберкулезом с целью предупреждения прогрессирования болезни.

Нарастанию напряженности эпидемической ситуации с туберкулезом способствуют негативные социально-экономические изменения в обществе. Социальная характеристика заболевших детей и подростков отражает негативные тенденции, проявившиеся в обществе в целом. Большинство пациентов этого возраста проживают в семьях с явными признаками дезадаптации (безработные, алкоголики, семьи с низким материальным уровнем, неполные семьи, многодетные семьи). Наблюдается высокая заболеваемость среди учащихся ПТУ, техникумов и студентов вузов. При этом отмечается, что распространенные и осложненные формы специфического процесса выявляются у детей и подростков с явно неблагоприятным социальным анамнезом. Элементы социальной дезадаптации в совокупности с физиологическими и психологическими особенностями подросткового и пубертатного возраста способствуют развитию у них туберкулеза и затрудняют раннее выявление [7].

Несмотря на профилактику туберкулеза в группах риска за последние годы, сохраняется высокая заболеваемость детей из туберкулезных очагов, которая достигла к 2010 году 546,2 на 100 тыс. (1/10 всех заболевших детей). Показатель заболеваемости

детей из контактов с бактериовыделителями в 2010 г. превысил заболеваемость в этих возрастных группах в целом по РФ в 30 раз, подростков — в 25 раз [15].

Выделяют три группы факторов, которые способствуют развитию туберкулеза в условиях контакта [20]. К первой группе относится степень эпидемической опасности очага с учетом бактериовыделения у источника инфекции. Ко второй относятся факторы, влияющие на защитные силы организма: социальные (проживание в социопатических семьях, семьях медико-социального риска, низкий уровень жизни, вредные привычки) и медико-биологические (отсутствие и эффективность иммунизации вакциной БЦЖ у детей в течение 5 лет от проведенной прививки; наличие хронических и сопутствующих заболеваний) [24]. Третью группу факторов составляют организационные проблемы, такие, как неизвестные противотуберкулезной службе очаги туберкулезной инфекции (выявление источника инфекции по заболевшему ребенку или выявление случаев заболевания детей и подростков одновременно с заболевшим взрослым), а также дефекты проведения противотуберкулезных мероприятий, в том числе нарушение сроков обследования и низкое качество применяемых методов диагностики.

Выделяют наиболее значимые медицинские и социальные факторы риска у детей, находящихся в очагах туберкулезной инфекции: нерегулярная туберкулинодиагностика (61,0 %), рост хронической патологии среди детей в очагах (57,0 %), некачественная вакцинация или ревакцинация (55,0 %), отсутствие химиопрофилактики (50,0 %), низкий уровень физического развития (47,0 %), неорганизованный контингент (36,6 %) [15].

О том, что наиболее важным фактором, влияющим на эпидемическую опасность очага является неэффективная химиопрофилактика, осуществляемая у детей и подростков, впервые инфицированных туберкулезом и из групп риска по заболеванию, свидетельствует высокая заболеваемость детей, впервые инфицированных МБТ, в течение 1 года после проводимого профилактического лечения (в 4 раза выше общей заболеваемости в РФ) и выявление туберкулеза в фазе обратного развития и кальцинации. Главным фактором риска является измененная реактивность организма ребенка и сама микобактерия туберкулеза. Некачественным проведением превентивной химиопрофилактики считаются: низкие дозы противотуберкулезных препаратов, маленькие сроки профилактического лечения, нерегулярный прием, прерывание курса лечения, использование 1 противотуберкулезного препарата, проведение однократного курса, использование препаратов, к которым имела лекарственная устойчивость у источника инфекции [16]. В результате наступает лишь ограничение специфического процесса, а формирование мелких кальцинатов при определенных обстоятельствах приводит к повторному развитию заболевания.

Наиболее высокий риск заболевания наблюдается в очагах смерти туберкулеза (1/3 умерших

от туберкулеза умирают дома), а также при пролонгированных контактах, длящихся 5 и более лет. Большую опасность таят очаги, сформированные лицами, от которых не выделены микобактерии туберкулеза и очаги неизвестные противотуберкулезной службе, являющиеся опасными для детей [7, 15].

В группы риска по заболеванию туберкулезом попадают: впервые инфицированные микобактерией туберкулеза (VIA группа диспансерного учета), дети с гиперэргической реакцией к туберкулину (VIB группа диспансерного учета), случаи нарастания чувствительности к туберкулину (VIB группа диспансерного учета), лица из контакта с больным туберкулезом (IVA и IVB группы диспансерного учета, при контакте, соответственно, с бактериовыделителем или с больным без бактериовыделения). В 2010 г. в противотуберкулезных учреждениях наблюдалось 24 на 100 тыс. детей и подростков (0–17 лет) данных групп риска.

Все дети и подростки с изменившейся реакцией на введение туберкулина направляются для обследования в противотуберкулезные диспансеры для выявления локальных форм туберкулеза, уточнения причин изменения чувствительности к туберкулину и определения необходимости наблюдения детским или подростковым фтизиатром в целях профилактики туберкулеза в данных группах учета [30]. Высокая заболеваемость детей и подростков из очагов туберкулезной инфекции должна насторожить фтизиатров и требовать пересмотра подходов к методике профилактических мероприятий в данной группе лиц.

При обнаружении следов перенесенного туберкулеза и при исключении активности туберкулезного процесса детей и подростков принимают на учет в группу IIIA. В детском возрасте возможно самопроизвольное излечение путем отграничения очага воспаления с последующим формированием на месте поражения петрификатов или фиброза окружающей ткани. Такие дети выявляются при рентгенологическом обследовании по поводу положительной чувствительности к туберкулину. В 2010 г. доля IIIA среди впервые выявленных больных составила 26,8 %. По данной группе можно косвенно судить о качестве диагностической работы среди детско-подросткового населения Российской Федерации [5, 26, 30]. Также ежегодно около 140000 детей в РФ регистрируются в «нулевую» группу диспансерного учета. Данные дети нуждаются в уточнении характера туберкулиновой чувствительности, уточнении активности туберкулеза и дополнительной диагностике, что также свидетельствует об эффективности выявления туберкулеза.

Острой проблемой в стране остается ВИЧ-инфекция. В современных условиях невозможно полностью защитить ребенка как от инфицирования ВИЧ, так и от последующего заболевания туберкулезом. Еще 10 лет назад такая сочетанная патология встречалась в единичных случаях, в настоящее время только за период 2009 г. выявлен 101 ребенок. Увеличилось число заболевших

туберкулезом детей и из других наблюдаемых в противотуберкулезных диспансерах группах риска по заболеванию, что связано с увеличением резервуара инфекции — число впервые инфицированных микобактериями туберкулеза. Количество инфицированных детей за последнее десятилетие увеличилось более чем в 2 раза (примерно 2 % всего детского населения).

Социальная обусловленность туберкулеза на современном этапе проявляется и в значительной вариативности эпидемиологических показателей в разных регионах России. Наибольшее показателя заболеваемости (более 130 на 100 тыс. населения в 2010 г. по форме № 8) регистрируется в ряде субъектов, расположенных в основном в Сибири и на Дальнем Востоке: Республика Тыва (233,4), Приморский край (200,5), Еврейская АО (173,5), Республика Бурятия (144,8), Иркутская область (147,4), Амурская область (144,5), Курганская область (137,7), Кемеровская область (130,0) и Новосибирская область (130,8) [26].

В настоящее время на фоне стабилизации основных эпидемиологических показателей по туберкулезу в целом по стране отмечается ухудшение ситуации в Сибирском (СФО) и Дальневосточном федеральных округах (ДФО) [17, 25]. Так, в 2009 г. среди впервые выявленных больных туберкулезом в стране 29,3 % — это больные из СФО и ДФО, среди умерших — 30,0 %, каждый третий заболевший ребенок — житель этих округов. Уровни показателей заболеваемости, распространенности, смертности и инвалидности по туберкулезу в СФО и ДФО превышают аналогичные в среднем по РФ.

По заболеваемости и болезненности туберкулезом на одном из первых мест стоит Сибирский Федеральный округ. Иркутская область выделяется в Сибирском Федеральном округе как территория с неблагоприятной ситуацией по туберкулезу. Ранжирование статистических эпидемиологических показателей по туберкулезу определило Иркутской области одиннадцатое место среди двенадцати территорий Восточной Сибири. Величина резервуара туберкулезной инфекции различна в районах области и зависит от экологических условий, распространения ВИЧ-инфекции, интенсивности миграционных процессов и качества организации противотуберкулезной службы [8, 18].

За период 1992–2010 гг. показатель заболеваемости в Иркутской области увеличился в 4,4 раза и составил в 2010 г. 40,3 на 100 тыс., что в 2 раза выше, чем по Российской Федерации. Показатель распространенности увеличился в 1,6 раза и составил 67,8 на 100 тыс., что в 3,3 раза выше, чем по Российской Федерации [26].

В Иркутской области отмечается недостаточный охват осмотрами населения старше 15 лет (63 % — 2010 г.) выявление запущенных форм туберкулеза по обращению, что способствует формированию резервуара туберкулезной инфекции. Методом флюорографии в 2010 г. выявлен 61 % впервые выявленных заболеваний. Несмотря на стабильно высокий охват детского населения туберкули-

нодиагностикой (95 %) и активизацию работы противотуберкулезной службы (выезды в районы, методическая работа), показатель дообследования детей по результатам туберкулинодиагностики остается стабильно низким: 70 % дообследовано по поводу «виража», 50 % — по поводу гиперергической пробы. Показатель заболеваемости контактных детей — 1626 на 100 тыс. Установлена четкая зависимость заболеваемости детей из очагов от организации диспансерного наблюдения за ними: где нет преемственности между взрослой и детской участковой фтизиатрической службой, дети берутся на учет несвоевременно, уровень заболеваемости контактных высок. С 1999 г. в Иркутской области зарегистрировано 44 случая заболеваемости детей с ВИЧ и туберкулезом из них 14 — в 2010 году [10, 22].

Таким образом, эпидемиологическая ситуация по туберкулезу среди детей и подростков в Иркутской области остается напряженной. К основным причинам неудовлетворительных показателей по туберкулезу в Иркутской области относят: во-первых, наличие значительного резервуара туберкулезной инфекции среди населения области, обусловленного невозможностью изоляции и лечения путем госпитализации большого процента больных с бактериовыделением (3864 чел. в 2010 г.) вследствие дефицита туберкулезных коек. Во-вторых, значительную степень негативного влияния на указанные показатели уровня распространения ВИЧ-инфекции в регионе (Иркутская область в 2010 г. среди субъектов Российской Федерации занимала 2-е место по уровню распространенности ВИЧ-инфекции и 3-е место по уровню заболеваемости ВИЧ-инфекцией). В-третьих, неудовлетворительную материально-техническую базу противотуберкулезных учреждений области, не позволяющую осуществлять оказание полноценной медицинской помощи больным туберкулезом в части эффективной диагностики и соблюдения санитарно-эпидемиологического режима, разделения бациллярных и небациллярных больных вследствие недостаточных площадей. Также причинами являются выраженный кадровый дефицит в учреждениях противотуберкулезной службы, недостаточный уровень профилактических мероприятий в очагах туберкулезной инфекции, отсутствие современной медицинской информационной системы в противотуберкулезных учреждениях области, не позволяющее осуществлять полноценный оперативный мониторинг эпидемиологических показателей и дистанционное консультирование больных туберкулезом.

Для оптимизации сложившейся ситуации необходимо: при разработке противотуберкулезных программ учитывать региональные особенности эпидемической ситуации по туберкулезу, осуществлять контроль и организацию помощи детям из очагов туберкулезной инфекции, проживающих в социально-дезадаптированных семьях, проводить контролируемую химиопрофилактику в санаторных условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В.А. Туберкулёз у детей и подростков: Учебное пособие. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 272 с.
2. Аксенова В.А. Инфицированность и заболеваемость туберкулезом детей как показатель общей эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2002. — № 1. — С. 6—9.
3. Аксенова В.А., Клевно Н.И., Лебедева Л.В. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу у детей в Российской Федерации // Туберкулез в России. Год 2007: Матер. VIII Российского съезда фтизиатров. — М., 2007. — С. 210.
4. Аксенова В.А., Севостьянова Т.А., Клевно Н.И., Лапшина В.Н. Туберкулез у детей и подростков в России (проблемы и пути решения в 21 веке) // Вопросы современной педиатрии. — 2011. — Т. 10, № 3. — С. 7—11.
5. Аналитический обзор по туберкулезу в РФ за 2004 г.: характеристики эпидемического процесса и противотуберкулезной службы [Электронный ресурс]. — М., 2005. — 55 с. — Режим доступа: <http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/tbreview2004.pdf>.
6. Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Дергачев А.В., Гордина А.В. и др. Заболеваемость туберкулезом в России: ее структура и динамика // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2003. — № 7. — С. 4—11.
7. Белобородова Н.Г., Чугаев Ю.П. Клинико-эпидемиологическая характеристика туберкулеза у детей старшего школьного возраста и подростков // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2003. — № 6. — С. 6—9.
8. Воробьева О.А. Динамика показателя смертности от туберкулеза в районах Иркутской области с разным уровнем заболеваемости // «Актуальные проблемы клинической медицины»: Матер. XIII итоговой науч.-практ. конф. ИГУВА. — Иркутск, 2008. — С. 154—156.
9. Зоркальцева Е.Ю. Дифференцированный подход к раннему выявлению и профилактике туберкулеза у детей в условиях патоморфоза его клинических форм: Автореф. дис. ... док. мед. наук. — Иркутск, 2006. — 35 с.
10. Зоркальцева Е.Ю. Туберкулез у детей в Восточной Сибири. — Иркутск, 2009. — 104 с.
11. Зоркальцева Е.Ю. Факторы риска инфицирования и заболевания туберкулезом у детей в Иркутской области // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2004. — Т. 1, № 2. — С. 112—116.
12. Зоркальцева Е.Ю. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу среди детского населения Иркутской области // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2006. — Т. 1, № 1. — С. 19—22.
13. Копылова И.Ф., Смердин С.В., Вертячих М.Г. Туберкулез органов дыхания у детей и подростков: учебное пособие. — 2007. — 146 с.
14. Михайлова Ю.В., Сон И.М., Скачкова Е.И., Стерликов С.Н. Распространение туберкулеза среди детей и подростков в Российской Федера-

ции (анализ данных официальной статистики) // Туберкулез и болезни легких. — 2009. — № 1. — С. 5–9.

15. Моисеева О.В. Влияние факторов риска на заболеваемость детей в очагах туберкулезной инфекции и разработка алгоритма противотуберкулезных мероприятий: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Екатеринбург, 2007. — 25 с.

16. Моисеева О.В. Проблемы химиопрофилактики туберкулеза (Обзор литературы) // Матер. научной сессии, посвященной 85-летию ЦНИИТ РАМН. — М., 2006. — С. 148–150.

17. Молофеев А.Н. Современные тенденции в эпидемиологии туберкулеза: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Москва, 2004. — 39 с.

18. Мурашкина Г.С., Алексеева Т.В., Новикова Н.М., Силайкина С.Т. Туберкулез в Сибирском и Дальневосточном Федеральных округах по итогам 2010 года // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2011. — Т. 78, № 2. — С. 151–154.

19. Найговзина Н.Б., Филатов В.Б., Ерохин В.В., Пунга В.В. Туберкулез в Российской Федерации // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2009. — № 3. — С. 4–11.

20. Овсянкина Е.С., Кобулашвили М.Г., Губкина М.Ф., Панова Л.В. и др. Факторы, определяющие развитие туберкулеза у детей // Туберкулез и болезни легких. — 2009. — № 11. — С. 19–22.

21. Перельман М.И. Туберкулез. Новый этап борьбы // Вопросы экономики управления для руководителей здравоохранения. — 2004. — № 3. — С. 33–34.

22. Пугачева С.В., Зоркальцева Е.Ю., Чукавина И.Ю. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу среди детского населения на территории Иркутской области // Туберкулез и болезни легких. — 2011. — № 2. — С. 124.

23. Сайфулин М.Х. Туберкулез у детей как медико-социальная проблема регионального здравоохранения (на примере Астраханской области): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — СПб., 2010. — 38 с.

24. Старшинова А.А., Павлова М.В., Довгало И.Ф., Овчинникова Ю.Э. и др. Влияние факторов риска на развитие и течение туберкулезной инфекции у детей из семейного контакта в современной социально-эпидемиологической ситуации // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — № 6. — С. 34–39.

25. Туберкулез в Российской Федерации 2009 г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации [Электронный ресурс]. — М., 2010. — 224 с. — Режим доступа: <http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/tbreview2009.pdf>.

26. Туберкулез в Российской Федерации 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации [Электронный ресурс]. — М., 2011. — 279 с. — Режим доступа: <http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/tbreview2010.pdf>.

27. Филипова Т.П., Васильева Л.С., Кочкин А.В., Саватеева В.Г. и др. Современные тенденции эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России // Сибирский медицинский журнал. — Иркутск, 2009. — Т. 90, № 7. — С. 13–16.

28. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2008 году. — М., 2009. — 160 с.

29. Шилова М.В. Туберкулез в России в конце XX века // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2001. — № 5. — С. 8–13.

30. Шилова М.В., Лебедева Л.В. Туберкулез у подростков в России // Российский педиатрический журнал. — 2010. — № 3. — С. 4–10.

31. Шилова М.В., Хрулева Т.С. Эффективность лечения больных туберкулезом на современном этапе // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2005. — № 3. — С. 3–11.

32. Frieden T. Tuberculosis case detection, treatment, and monitoring: question and answers; 2nd ed. — Geneva: World Health Organization, 2004. — P. 388.

33. Guidance for National Tuberculosis Programmes on the management of tuberculosis in children. — WHO, 2006. — 371 p.

Сведения об авторах

Долгих Владимир Валентинович — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

Хантаева Надежда Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории проблем общественного здоровья ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

Ярославцева Юлия Николаевна — младший научный сотрудник лаборатории проблем общественного здоровья ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: 8 (3952) 24-68-21; e-mail: yuliana_29@mail.ru)

Кулеш Дмитрий Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией проблем общественного здоровья ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

Л.Б. Корякина, Ю.И. Пивоваров, Т.Е. Курильская, А.С. Сергеева, И.В. Бабушкина

ДИСФУНКЦИЯ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)

В обзоре рассматривается роль эндотелиальной дисфункции в развитии атеросклероза и ишемической болезни сердца, гипертонической болезни. Среди причин эндотелиальной дисфункции наибольшее значение имеют: гемодинамические факторы (пристеночное напряжение сдвига, трансмуральное давление), дислипотеинемия, гипергомоцистеинемия, гипергликемия, свободнорадикальное повреждение эндотелия. Предполагают, что в развитии и прогрессировании ИБС эндотелиальная дисфункция может играть более важную роль, чем морфологические изменения сосудов, обусловленные атеросклерозом. Однако до сих пор отсутствует четкое представление о развитии эндотелиальной дисфункции и механизмов развития и прогрессирования как изолированных форм ИБС и АГ, так и их сочетания.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца

DYSFUNCTION OF VASCULAR ENDOTHELIUM AT ARTERIAL HYPERTENSION AND CORONARY DISEASE (LITERATURE REVIEW)

L.B. Koryakina, Yu.I. Pivovarov, T.E. Kurilskaya, A.S. Sergeyeva, I.V. Babushkina

Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk

This review presents the observation of the role of endothelial dysfunction in development of atherosclerosis, coronary disease and hypertension. Among other causes of endothelial dysfunction the most significant are hemodynamic factors (wall transverse strain, transmural pressure), dyslipoproteinemia, hyperhomocysteinemia, hyperglycemia, free radical damage of endothelium. It is supposed that in development and progressing of coronary disease more significant role may belong to endothelial dysfunction rather than to morphological vascular changes, predetermined by atherosclerosis. However, there is still no clear view of development of endothelial dysfunction and mechanisms of development and progressing of both isolated forms of coronary disease and arterial hypertension and their combination.

Key words: dysfunction of endothelium, hypertension, coronary disease

В отечественной и зарубежной литературе широко обсуждается роль дисфункции эндотелия (ДЭ) как одного из ключевых этапов развития и прогрессирования ишемической болезни сердца, артериальной гипертонии, сахарного диабета [1, 2, 25, 33, 39].

Предполагают, что в развитии и прогрессировании ИБС эндотелиальная дисфункция может играть более важную роль, чем морфологические изменения сосудов, обусловленные атеросклерозом. Однако до сих пор отсутствует четкое представление о развитии эндотелиальной дисфункции и механизмов развития и прогрессирования как изолированных форм ИБС и АГ, так и их сочетания [4].

В физиологических условиях эндотелий сосудов обеспечивает адекватную вазодилатацию, контролирует рост гладкомышечных клеток, угнетает активацию и адгезию тромбоцитов, подавляет свертывающую активность крови, препятствует воспалительным процессам [21]. Эндотелий, с одной стороны, служит барьером между циркулирующей кровью и сосудистой стенкой, а с другой — представляет собой активную ткань, продуцирующую вазоактивные вещества и различные медиаторы и ингибиторы, баланс между которыми защищает сосудистую стенку от повреждения. Эндотелий оказывает регулирующее действие на факторы роста, влияющие на пролиферацию и миграцию

гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Специфические молекулы эндотелиальных клеток регулируют адгезивные процессы, происходящие на поверхности сосудов. Адгезивные молекулы действуют как рецептор для гликоконъюгатов (интегринов, селектинов), находящихся на мембранах моноцитов, Т-лимфоцитов. Таким образом, осуществляются клеточные адгезивные процессы между эндотелием с мононуклеарными клетками крови [40]. Преимущественное нарушение той или иной функции эндотелия зависит от локализации патологического процесса, наличия гемодинамических сдвигов, преобладания тех или иных гуморальных факторов, повреждающих эндотелий.

Среди причин эндотелиальной дисфункции наибольшее значение имеют: гемодинамические факторы (пристеночное напряжение сдвига, трансмуральное давление), дислипотеинемия, гипергомоцистеинемия, гипергликемия, свободнорадикальное повреждение эндотелия [23, 26, 37].

Наибольшее значение, согласно современным воззрениям, придается оксиду азота (NO), который имеет критическое значение в поддержании должного сосудистого тонуса и соответственно, необходимой величины локального кровотока через сосуд [5, 6, 34]. Этот фактор присутствует во всех эндотелиальных клетках, независимо от размера и функции сосудов. В организме человека образуется

из аминокислоты аргинина с помощью фермента NO-синтазы. В нормально функционирующем эндотелии низкие уровни NO постоянно высвобождаются для поддержания кровеносных сосудов в состоянии дилатации и обеспечения неадгезивности эндотелия по отношению к форменным элементам крови.

Основная мишень NO в сосудистой системе — гемрастворимая гуанилатциклаза. Активируя гуанилатциклазу, NO увеличивает образование цГМФ в гладкомышечных клетках, тромбоцитах, которая является главным мессенджером в сердечно-сосудистой системе и обуславливает расслабление сосудов, торможение активности тромбоцитов и макрофагов [16, 35].

Таким образом, NO не только вызывает релаксацию гладкой мускулатуры сосуда, но и угнетает адгезию и агрегацию тромбоцитов, и макрофагальную активность. Снижение его синтеза эндотелиальными клетками может быть связано с факторами риска атеросклероза [22]. Простагландин — первый из обнаруженных вазоактивных эндотелиальных факторов — является одним из конечных продуктов метаболизма арахидоновой кислоты, образуется в эндотелиальных клетках, меди и адвентиции сосудов при воздействии напряжения сдвига, гипоксии, а также некоторых медиаторов, которые увеличивают также и синтез NO [39,40].

Поврежденный эндотелий синтезирует большое количество эндотелинов, вызывающих вазоконстрикцию. Основной механизм действия эндотелинов заключается в высвобождении кальция, что вызывает стимуляцию всех фаз гемостаза, начиная с агрегации тромбоцитов и заканчивая образованием красного тромба, сокращение и рост гладких мышц сосудов, приводящие к утолщению стенки сосудов и уменьшению их в диаметре — вазоконстрикции [27]. Вазоконстрикторный эффект ЭТ-1 приводит к повышению периферического сосудистого сопротивления, а также сопротивления сосудов сердца, мозга и почек, вследствие чего ЭТ-1 играет важную роль в патогенезе различной сердечно-сосудистой патологии, к числу которой принадлежит и ишемическая болезнь сердца [10].

Кроме того, ЭТ-1 повышает синтез альдостерона и вазопрессина и способен индуцировать временную вазодилатацию, связанную с повышением высвобождения NO из эндотелиальных клеток. Этот процесс опосредуется ЭТв-рецепторами и возможен лишь при сохраненном эндотелии [10]. ЭТ-1 не накапливается в эндотелиальных клетках, но очень быстро образуется под воздействием многих факторов: адреналина, ангиотензина-II, вазопрессина, тромбина, цитокинов и механических воздействий [11].

Было исследовано содержание эндотелина (ЭТ-1) у пациентов с ИБС, причиной которого явился атеросклероз венечных артерий сердца, при этом установлено, что ИБС характеризуется повышением содержания эндотелина-1 в периферической венозной крови. Наиболее высокий уро-

вень эндотелина отмечен у пациентов в начальных стадиях ИБС, так и при остром инфаркте миокарда. Повышение уровня этого метаболита у пациентов с ИБС патогенетически связано с клиническими проявлениями заболеваний и возникновением ишемии миокарда.

В настоящее время эндотелин-1 рассматривается как маркер и предиктор тяжести и исхода ИБС, острого инфаркта миокарда, атеросклеротического повреждения сосудов, системной гипертензии, специфических сосудистых нарушений (синдром реперфузии после коронарной ангиопластики) [13, 22]. Считают, что он причастен и к несердечной патологии — почечной сосудистой патологии, сахарного диабета и т.д. [22]. Ряд авторов рассматривают возможность активной локальной секреции эндотелина-1 или нарушения его утилизации в качестве основной причины инициации АГ. Кроме того, он непосредственно участвует в процессах ремоделирования сосудов [12].

По данным S.M. Gardiner T.F. Luscher, эндотелин способен вызывать прямую или опосредованную активацию потенциал-зависимых кальциевых каналов, повышение активности фосфолипаз C и A2. Последнее приводит к повышению уровня арахидоновой кислоты и образования из нее под действием циклооксигеназы простагландина. Соотношение депрессорной и констрикторной фаз действия эндотелина зависит от уровня простагландинов. В генезе ответа сосудистой стенки на эндотелин решающая роль принадлежит проницаемости каналов медленного тока кальция в клетку [13].

Выделяют модифицированные и немодифицируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4, 6, 8]. Основными модифицируемыми факторами риска развития атеросклероза и ССЗ атеросклеротической этиологии являются дислиппротеидемии, артериальная гипертензия, избыточный вес, курение, низкая физическая активность, сахарный диабет 2-го типа. К немодифицируемым факторам риска относятся возраст, пол, отягощенная наследственность [3, 8].

В качестве наиболее важного повреждающего фактора выступает гиперхолестеринемия, при которой изменяется структура эндотелия: увеличивается содержание холестерина и соотношение холестерин/фосфолипиды в мембране эндотелиальных клеток, что приводит к нарушению барьерной функции эндотелия и понижению его проницаемости. Известно, что при гиперхолестеринемии происходит аккумуляция холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на стенках сосудов.

Считают, что ЛПНП могут свободно проникать через эндотелиальный барьер и накапливаться в субэндотелиальном пространстве [3, 28]. Повышенное содержание в организме ЛПНП, особенно окисленных их форм — известный фактор патогенеза многих заболеваний сердца и сосудов (прежде всего атеросклероза). Принято считать, что «нативные» (неизмененные, неокисленные)

ЛНП (нЛНП) должны подвергнуться окислительной модификации для того, чтобы они могли стимулировать образование «пенистых клеток», поскольку происходящие из моноцитов макрофаги не способны поглощать нЛНП достаточно быстро, как это необходимо для возникновения липидной перегрузки этих клеток [32].

При минимальной степени окисления частицы воздействуют на эндотелий, вызывая экспрессию молекул адгезии сосудистых клеток, моноцитарного хемоаттрактивного протеина, активатора ингибитора плазминогена. Более существенное окисление ЛПНП приводит к выраженной модификации частиц и интенсивному захвату их макрофагами посредством скэвинджер-рецепторов. В результате этого накапливаются липиды в цитоплазме макрофагах и превращаются в богатые липидами пенистые клетки, которые являются характерным и отличительным признаком атеросклеротического процесса [3, 28].

Очевидным становится и тот факт, что основные факторы риска ИБС — дислипидемия, гипергликемия, курение, АГ — реализуют повреждение эндотелия через усиление процессов оксидативного стресса [34]. Продукты оксидативного стресса — свободные кислородные радикалы и перекиси — вызывают дисфункцию, повреждение и апоптоз эндотелиальных клеток, воздействуют на основной вазодилатор, выделяемый эндотелием — оксид азота, превращая его в нейтральный пероксинитрит, и блокируя его физиологическое действие на сосуды [5, 28, 38, 45].

На сегодняшний день доказано важное значение напряжения сдвига как модулятора функционального состояния и способности эндотелия реагировать на различные гуморальные воздействия. Напряжение сдвига влияет на ряд факторов: выработку вазоактивных веществ, тромбогенных и атромбогенных факторов, молекул адгезии и др. [30]. Изменение напряжения сдвига происходит преимущественно в артериальных сосудах. Увеличение напряжения сдвига приводит к усилению образования в эндотелии основных вазодилаторов, сопровождаясь увеличением образования эндотелиальной NO-синтазы и других ферментов [22].

В механизме развития дисфункции эндотелия при АГ лежит гемодинамический стресс [45]. Утверждают, что именно гемодинамический фактор при артериальной гипертензии является одним из главных в инициации раннего атеросклеротического поражения сосудов. Гипертензия, вызывая турбулентность потока крови, повышает риск развития атеросклеротического поражения, особенно в местах бифуркации артериального дерева [17, 20, 29, 36]. Однако считается, что гемодинамическая значимость атеросклеротических изменений проявляется лишь на стадии развития изолированной систолической гипертензии [7].

В ответ на различные патологические изменения наблюдается «адаптивная реакция» эндотелия на NO-независимые вазодилаторы, которая выражается в выработке эндотелиального гипер-

поляризующего фактора (EDHF), простаглицлина [18], натрийуретического пептида С-типа (CNP), адреномодулина [22], оказывающие местное и системное воздействие.

При атеросклерозе нарушается баланс между гуморальными факторами, оказывающими потенциальное защитное действие (NO, эндотелиальный фактор гиперполяризации, простаглицлин и др.), и факторами, повреждающими стенку сосуда (эндотелин-1, тромбоксан А₂, супероксиданион и др. [16, 28].

При ИБС состояние эндотелия характеризуется как дисфункция в узком смысле этого слова, проявляющаяся снижением дилатации сосудов и нарастанием вазоконстрикции. В то же время механизм участия эндотелия в возникновении и развитии ИБС многогранен и связан не только с регуляцией сосудистого тонуса, но и с поддержанием целостности сосудистой стенки, участием в воспалительных и аутоиммунных реакциях, процессе атерогенеза и атеротромбоза [4, 9, 24].

Нарушение соотношения между эндотелиальными вазоконстрикторами и вазодилаторами имеет значение в механизме, как системного повышения артериального давления, так и локального ангиоспазма. [41]. Сниженная реакция на вазодилатирующие влияния, отражающая дисфункцию эндотелия, характерна как для начальных, так и для дальнейших этапов развития атеросклероза. Дисфункция и снижение его дилатирующей функции связаны, прежде всего, со снижением продукции NO, ускоренной его деградацией и ремоделированием сосудов [11, 22].

Многочисленными исследованиями установлено, что в механизме развития коронарного атеросклероза основная роль принадлежит АПФ, локализованному в эндотелиальной выстилке сосудов [11, 38]. Менее 10 % АПФ находится в плазме крови, большая часть (более 90 %) АПФ представлена как кардиальный и сосудистый тканевой фактор.

Под действием ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) происходит образование АТ-II из АТ-I, который является одним из наиболее сильных вазоконстрикторов.

В последние десятилетия было обнаружено, что ангиотензин-II, образованный под действием АПФ в сосудистой стенке, участвует в механизмах развития атеросклероза независимо от его гемодинамического действия [11, 49]. Ангиотензин-II вызывает констрикцию, активизируя ангиотензиновые рецепторы АТ1Rc гладкомышечных и эндотелиальных клеток. Стимуляция АТ1Rc эндотелиальных клеток связана с образованием в эндотелии эндотелина-1 и 20-НЕТЕ, а активация АТ1Rc гладкомышечных клеток вызывает их сокращение. Стимуляция АТ2Rc усиливает образование в эндотелии NO, что ослабляет вазоконстрикторную реакцию на воздействие АТ-II [22, 46, 50]. Другой механизм, более сопряженный собственно с эндотелиальной дисфункцией, связан со свойством АПФ, ускорять деградацию брадикинина. Повышение активности АПФ, расположенного на по-

верхности эндотелиальных клеток, катализирует распад брадикинина с развитием его относительного дефицита. Отсутствие адекватной стимуляции брадикининовых В2-рецепторов клеток эндотелия приводит к снижению синтеза NO и повышению тонуса гладкомышечных клеток сосудов [5, 24, 11]. При повреждении эндотелия происходит резкое нарушение дисбаланса NO/AT-II в сторону уменьшения первого и увеличения второго.

Кроме того, этот метаболит в сочетании с эндотелиальной дисфункцией ведет к активации тромбоцитарного звена гемостаза и свертывающей системы, подавлению фибринолиза, а также активации и адгезии лейкоцитов. Последний фактор обеспечивает увеличение сосудистой проницаемости, продукцию хемо- и цитокинов, пептидных ростовых и антиростовых факторов, экспрессию лейкоцитарных и тромбоцитарных адгезивных молекул. Перечисленные изменения приводят к повреждению сосудистой стенки и, как следствие, атерогенезу [11, 20]. Последствия такого дисбаланса многогранны и включают активацию сосудистого ремоделирования, воспалительные реакции в стенке сосуда, облегчение разрыва бляшки с последующим тромбозом.

В настоящее время отсутствует единое мнение о первичности эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии [17, 20, 21, 36]. По данным некоторых авторов, наблюдаемая при АГ дисфункция эндотелия является скорее следствием заболевания, чем его причиной, представляя преждевременное «старение» кровеносных сосудов из-за хронического воздействия высокого давления. Другая точка зрения сводится к тому, что нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации при АГ является первичным звеном. Во-первых, оно обнаруживается у потомков пациентов с эссенциальной АГ без повышенного АД, во-вторых, не имеет четкой связи с величиной АД и, в-третьих, не нормализуется при его снижении [19].

Согласно общепринятым представлениям, главным содержанием функционально-структурных изменений артерий при АГ является сочетание дисфункции эндотелия с гипертрофией гладкомышечных клеток резистивных сосудов [19]. При АГ эндотелий выступает, с одной стороны, в качестве наиболее повреждаемого органа-мишени, а с другой — как орган, реализующий многие звенья патогенеза гипертензии.

Важным фактором развития эндотелиальной дисфункции является Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) [44]. Активация РААС происходит как на системном уровне при выделении ренина клетками юстагломерулярного комплекса почек, так и локально, на уровне эндотелия. Ренин воздействует на ангиотензиноген, который также образуется в различных тканях (преимущественно в печени, но также в эндотелии и др.) и превращает его в ангиотензин-I. Образование ангиотензина-II из ангиотензина-I происходит под действием АПФ, который экспрессируется различными клетками сосудов, в частности эн-

дотелиоцитами, гладкомышечными клетками и макрофагами [39, 44].

Патогенетическое значение РААС обусловлено многогранностью ее действия на факторы, которые в конечном итоге определяют уровень АД, а именно сосудистый тонус, объем циркулирующей крови и морфологию сосудистой стенки [14].

Как известно, повышение активности ренин-ангиотензиновой системы отмечается у больных с артериальной гипертензией в плазме крови, а у пациентов с ИБС — в микроциркуляторном русле и вокруг атеросклеротической бляшки [38, 45].

Среди веществ, образующихся в эндотелии и участвующих в гемостазе или влияющих на этот процесс, можно выделить две группы — тромбогенные и антитромбогенные факторы. К тромбогенным факторам, индуцирующим адгезию тромбоцитов, тромбогенез, угнетающим фибринолиз, относятся фактор Виллебранда, фактор активации тромбоцитов, аденозиндифосфорная кислота, тромбоспан А2, тканевой фактор, ингибиторы тканевого активатора плазминогена. Уровень продукции этих факторов определяет тромбогенный потенциал сосудов. Антитромбогенные факторы (оксид азота, ингибитор внешнего пути свертывания крови, тромбомодулин, протеогликаны, тканевой активатор плазминогена и другие), тормозят процессы адгезии и агрегации тромбоцитов, тромбогенез, активируют фибринолиз и тем самым определяют тромборезистентность эндотелия [22, 33, 34, 27].

Большое количество исследований посвящено эндотелиальному гемостазу, антитромбогенным свойствам эндотелия при АГ [17, 27]. Известно, что уровень тканевого активатора плазминогена у больных АГ различной степени снижен [30].

В настоящее время внимание многих исследователей привлечено к изучению роли фактора Виллебранда в патогенезе атеросклероза и, в частности, ИБС. Установлена зависимость между уровнем этого фактора в крови и клиническими проявлениями ИБС, что позволяет предположить значимость дисфункции эндотелия в патогенезе этого заболевания [21]. При эссенциальной АГ увеличивается активность фактора Виллебранда, установлена также высокая корреляция этого фактора с систолическим АД. Уровень данного фактора коррелируется с выраженностью факторов риска развития атеросклероза, устранение которых сопровождается его снижением. Повышение уровня фактора Виллебранда свидетельствует либо об эндотелиальном повреждении, либо о повышенной активации эндотелиоцитов [22, 33].

До недавнего времени считалось, что повреждение эндотелия, запускающее атеросклероз, требует физической травмы эндотелиальных клеток и потери их части. Например, в работе О.В. Арсеничевой стадия дисфункции эндотелия определялась с помощью подсчета десквамированных эндотелиоцитов до и после окклюзионной пробы и определения степени прироста данных показателей [5, 40].

Сейчас известно, что наличие структурного повреждения эндотелия на самом деле не обяза-

тельно [17]. Фактически ранние стадии развития атеросклеротического поражения, включая аккумуляцию липидов внутри артериальной стенки и миграцию моноцитов, проходят при интактной поверхности эндотелиальных клеток. Эти ранние сдвиги обусловлены специфическими биохимическими изменениями и клеточными сигнальными путями. Так, при артериальной гипертензии ведущим является ослабление вазодилатирующей функции эндотелия резистивных сосудов, тогда как при атеросклерозе — повреждение эндотелиоцитов с развитием воспалительной реакции. При этом отмечается усиление не только гибели эндотелиоцитов путем некроза, но и ослабление межклеточной интеграции в эндотелии, ускорении апоптоза и увеличение циркулирующих в крови эндотелиоцитов [18, 40].

Интенсивные научные исследования, касающиеся патогенеза атеросклероза, артериальной гипертензии, их осложнений, привели к открытию множества биологически активных соединений, компонентов эндотелиального происхождения, содержание которых в крови коррелируется с выраженностью эндотелиальной дисфункции. Дальнейшее исследование эндотелиальной дисфункции, ее форм и зависимости от факторов, влияющих на изменения в сосудистом эндотелии при сердечно-сосудистой патологии, является перспективным направлением в медицине.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов А.Г., Киселев М.В., Либов И.А., Смирнова В.Ю. Прогностическая роль эндотелина-1 и возможности его коррекции у больных с нестабильной стенокардией // Русский медицинский журнал. — 2008. — Т. 16, № 4. — С. 211—216.
2. Агеев Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний // Сердечная недостаточность. — 2004. — Т. 4, № 1. — С. 22—23.
3. Арабидзе Г.Г., Скрыбина Е.О. Роль Аполипопротеина В-100 как фактор риска в развитии атеросклероза и ишемической болезни сердца // Клиническая физиология кровообращения. — 2006. — № 2. — С. 33—38.
4. Бабак О.Я., Шапошникова Ю.Н., Немцова В.Д. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца — эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса // Украинский терапевтический журнал. — 2004. — № 1. — С. 14—21.
5. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Сердечно-сосудистый континуум // Сердечная недостаточность. — 2002. — Т. 3, № 1. — С. 7.
6. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // Кардиология. — 2001. — Т. 41, № 5. — С. 100—104.
7. Бойцов С.А. Сосуды как плацдарм и мишень артериальной гипертензии // Болезни сердца и сосудов. — 2006. — Т. 01, № 3. — С. 35—40.
8. Бувальцев В.И., Камышова Т.В., Спаская Т.В., Небиеридзе Д.В. Дисфункция эндотелия как интегральный фактор риска атеросклероза и возможности ее коррекции // Клиническая фармакология и терапия. — 2002. — № 5. — С. 30—32.
9. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Международный медицинский журнал: научно-практический. — 2001. — № 3. — С. 202—208.
10. Визир В.А., Березин А.Е. Роль эндотелина-1 в прогрессировании сердечной недостаточности // Укр. мед. журнал. — 2003. — № 3, Т. 35. — С. 5—16.
11. Ганелина И.Е., Николаева Е.П., Скверчинская Е.А. Активность ангиотензинпревращающего фермента в сыворотке крови у больных со стабильной стенокардией напряжения // Кардиология. — 2006. — № 4. — С. 10—12.
12. Гомазков О.А. Система эндотелиновых пептидов: механизмы эндovasкулярных патологий // Кардиология. — 2000. — № 1. — С. 32—39.
13. Гомазков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты // Кардиология. — 2001. — Т. 41, № 2. — С. 50—58.
14. Дроздова Г.А. Клеточные механизмы артериальной гипертензии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2000. — № 3. — С. 26—30.
15. Евсеева М.Е., Пшенникова М.Г. Сравнительная оценка разных видов адаптационной защиты миокарда при стрессе // Кардиология. — 2002. — № 4. — С. 51—56.
16. Ельчанинова С.А., Макаренко В.В. Актуальность, перспективы и проблемы лабораторной оценки эндотелиальной дисфункции при хронических заболеваниях системы кровообращения // Лабораторные аспекты клинической медицины. — 2010. — С. 44—46.
17. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности // Русский медицинский журнал: независимое издание для практикующих врачей. — 2002. — Т. 10, № 1. — С. 11—15.
18. Зарубина Е.Г., Мишина Е.А. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе сочетанных сердечно-легочных заболеваний // Клин. медицина. — 2006. — № 5. — С. 31—34.
19. Затейщикова А.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология. — 1998. — Т. 38, № 9. — С. 68—80.
20. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П., Суворова С.С. Дисфункция эндотелия, артериальная гипертензия: терапевтические возможности // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2003. — № 2. — С. 79—90.
21. Инжутова А.И., Петрова М.М., Салмина А.Б. Эндотелиальная дисфункция — причина и терапевтическая точка осложненных форм гипер-

тонической болезни // Сибирский медицинский журнал. — 2006. — № 3. — С. 44–47.

22. Казачкина С.С., Лупанов В.П., Балахонова Т.В. Функция эндотелия при ишемической болезни сердца и атеросклерозе и влияние на нее различных сердечно-сосудистых препаратов // Сердечная недостаточность. — 2004. — Т. 6, № 1. — С. 315–316.

23. Карабаева А.Ж., Есаян А.М., Каюков И.Г. Дисфункция эндотелия в патогенезе кардиоренальной патологии // Клинико-лабораторный консILIум. — 2007. — № 17. — С. 15–21.

24. Ковалев И.А., Марцинкевич Г.И., Суслова Т.Е., Филиппов Г.П. Эндотелийзависимая вазодилатация и вазоконстрикция у больных ИБС и у лиц с отягощенной по атеросклерозу наследственностью // Бюлл. СО РАМН. — 2006. — № 2. — С. 86–92.

25. Коломоец Н.М. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение: Новое направление в кардиологии // Военно-медицинский журнал. — 2001. — Т. 322, № 5. — С. 29–34.

26. Коняхин А.Ю., Радзевич А.Э., Аркадьева Г.В., Шмелева Н.В. и др. Влияние системной энзимотерапии на клинические и гемореологические показатели у больных ИБС: стенокардией напряжения // Российский кардиологический журнал. — 2005. — № 3 (53). — С. 53–62.

27. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. — Чита, 2010. — 827 с.

28. Крепс Е.М. Липиды клеточных мембран. — Л., 1981. — 356 с.

29. Карабаева А.Ж., Есаян А.М. Дисфункция эндотелия в патогенезе кардиоренальной патологии // Клинико-лабораторный консILIум. — 2007. — № 17. — С. 15–21.

30. Киричук В.Ф. Дисфункция эндотелия. — Саратов: Изд-во СГУ, 2008. — 129 с.

31. Лупинская З.А. Эндотелий сосудов — основной регулятор местного кровотока // Вестник Кыргызско-Российского Славянского Университета КРСУ. — 2003. — № 7. — С. 15–20.

32. Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез // Украинский кардиологический журнал. — 2004. — № 1. — С. 22–34.

33. Лутай М.И., Голикова С.И., Деяк С.И., Слободской В.А. Взаимосвязь фактора Виллебранда с сосудисто-двигательной функцией эндотелия у больных с разной степенью выраженности атеросклероза венечных артерий // Украинский кардиологический журнал. — 2003. — № 6. — С. 1–6.

34. Мазур Н.А. Дисфункция эндотелия, монооксид азота и ишемическая болезнь сердца // Терапевтический архив. — 2003. — Т. 75, № 3. — С. 84–86.

35. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. — Харьков: ТОРСИНГ, 2000. — С. 10–20.

36. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., Бувальцев В.И. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия: механизмы и пути коррекции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2003. — № 4. — С. 26–30.

37. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия // Кардиология. — 2005. — Т. 45, № 12. — С. 62–72.

38. Мартынов А.И., Романовская Г.А., Акатова Е.В. Эндотелиальная дисфункция и ангиотензин-превращающий фермент при артериальной гипертензии (генетические аспекты) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2004. — Т. 3, № 5. — С. 114–117.

39. Петрищев Н.Н., Васина Л.В., Власов Т.Д., Гавришева Н.А. Типовые формы дисфункции эндотелия // Клинико-лабораторный консILIум. — 2007. — № 18. — С. 31–35.

40. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы. Фармакологическая коррекция / под ред. Н.Н. Петрищева. — СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. — С. 4–38.

41. Cai H., Harrison D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress // Circ. Res. — 2000. — N 87. — p.84-90

42. Galle J., Heermeier K. Angiotensin II and oxidized LDL: an unholy alliance creating oxidative stress // Nephrol. Dial. Transplant. — 1999. — N 14. — P. 2585–2589.

43. Laurent S., Boutouyrie P. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients // Hypertension. — 2001. — Vol. 37. — P. 1236–124.

44. Lind L., Grantsam S., Millgard J. Endothelium-dependent vasodilation in hypertension — a review // Blood Pressure. — 2000. — Vol. 9. — P. 4–15.

45. Panza J.A., Casino P.R., Kilcoyne C.M., Quyyumi A.A. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension // Circulation. — 1993. — Vol. 87. — P. 468–474.

Сведения об авторах

Корякина Лариса Борисовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологии и гемостаза ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; тел.: 8 (3952) 40-77-47)

Пивоваров Юрий Иванович — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник научного отдела коронарного атеросклероза ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; тел.: 8 (3952))

Курильская Татьяна Ефимовна — доктор медицинских наук, заведующая научным отделом коронарного атеросклероза ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

Сергеева Анна Сергеевна — старший научный сотрудник научного отдела коронарного атеросклероза ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

Бабушкина Инна Викторовна — младший научный сотрудник научного отдела коронарного атеросклероза ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

Ж.В. Титова, Г.М. Бодиенкова

РОЛЬ ЦИТОКИНОВОЙ СЕТИ В МЕХАНИЗМАХ НЕЙРОИММУННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ангарский филиал ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН – НИИ медицины труда и экологии человека (Ангарск)

Статья посвящена обзору литературы по проблеме достижений отечественных и зарубежных авторов в изучении роли цитокиновой сети в патогенетических механизмах формирования заболеваний нервной системы. Актуальным аспектом проанализированных работ в последние годы является изучение особенностей функционирования ряда показателей иммунной системы, как мишеней сочетанного воздействия производственных и иных факторов. Особенное внимание в изученной литературе уделяется межсистемным взаимодействиям нервной и иммунной систем и значимости их гомеостаза. Также описание затрагивает причины повреждений и/или гибели клеток нервной системы и, как следствие, изменение функционирования других систем организма и выработки продуктов их деятельности. Представлены закономерности изменений провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-6 и IL-12) при заболеваниях различной этиологии, в том числе обусловленных факторами производственной среды и иными на примере рассеянного склероза как нейродегенеративного заболевания. В данной статье приведены возможности объективизации заболеваний нервной системы и определения степени тяжести их течения в клинической практике на основании иммунологических показателей и жалоб больного. Представлены работы, свидетельствующие о различных механизмах в реализации аутоиммунного ответа при воздействии нейротоксикантов различной этиологии, и выявлена прямая зависимость между содержанием антител к белкам нервной ткани и продукцией провоспалительных цитокинов. Кроме того, описаны общие морфофункциональные закономерности изменений в центральной нервной системе у белых крыс в постконтактном периоде вследствие воздействия паров металлической ртути и сулемы, в том числе и у обследованных лиц, работающих на производстве. В заключении показана важная роль актуальности молекулярно-генетических исследований, касающихся полиморфизма генов цитокиновой сети в этиопатогенезе аутоиммунных заболеваний и проблем ранней диагностики нейродегенеративных нарушений у работающих при воздействии нейротоксикантов различной химической природы.

Ключевые слова: цитокины, нервная система, иммунная система

CYTOKINE NET ROLE IN MECHANISMS OF NEURO-IMMUNE INTERACTION (LITERATURE REVIEW)

Zh.V. Titova, G.M. Bodienkova

FSBE «ESSC HE» SB RAMS – Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Angarsk

This work deals with the literature review on the problems associated with the progress of the national and foreign authors in studying the role of the cytokine net in the pathogenetic mechanisms of forming the diseases of the nervous system. Studying the peculiarities in the functions of a number of the immune system indices as the targets of the combined exposure to the production and other factors are known to be the actual aspect of the works analyzed in the recent years. A special attention in the literature studied is paid to the intersystem interactions between the nervous and the immune systems and the value of their homeostasis. The literature deals with the causes of the injuries and/or the cellular death of the nervous system and, as the consequence, the function changes of other organism systems and the production of their activity products. The change regularities in the pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , TNF- α , IL-6 and IL-12) in the diseases of different etiology including those which were stipulated by the factors of the production environment and other factors on the example of the multiple sclerosis as the neurodegenerative disease are represented in this paper. The possibilities of the disease objectify of the nervous system and the determination of their process severity in the clinical praxis based on the immunological indices and the patient complaints are given in this work. The studies testifying the different mechanisms of the autoimmune response realization in exposure to the neurotoxicant of different etiology are represented in this paper as well as the direct correlation between the antibody content to the proteins of the nervous tissue and the production of the pro-inflammatory cytokines has been revealed. At the same time, the common morpho-functional regularities of the changes in the central nervous system of the albino rats in the post-contact period as a result of the exposure to the metallic mercury vapors and sublimate including the persons examined working at the production were indicated. In the conclusion the important actuality role of the molecular-genetic studies dealing with the gene polymorphism of the cytokine net in the ethiopathogenesis of the autoimmune disease and the problems of the early diagnostics of the neurodegenerative disorders in the employees exposed to the neurotoxins of different chemical nature is indicated.

Key words: cytokines, the nervous system, the immune system

В последние десятилетия активно изучается роль цитокинов в регуляции состояний, связанных с развитием иммунопатологии: острых и хронических воспалительных процессов инфекционной природы, аутоиммунных реакций и различных

проявлений аллергии [11, 29]. Как известно, иммунная, эндокринная и нервная системы работают в виде единого структурно-функционального блока, взаиморегулируя друг друга, обеспечивая гомеостаз внутренней среды организма [1, 7, 17,

23]. Как в нормальных условиях, так и в ответ на разнообразные негативные воздействия, цитокины регулируют выживаемость клеток, стимуляцию или подавление их роста, дифференциацию, функциональную активность и апоптоз и обеспечивают согласованность действия иммунной, эндокринной и нервной систем, выступая посредниками межклеточных и межсистемных взаимодействий [21, 26, 28, 42, 43]. Изменения в нервной системе сопровождаются изменением иммунологических показателей, которые свидетельствуют о патологическом процессе в нервной системе. Нарушение регуляторных процессов, в которых цитокины играют решающую роль, может приводить к возникновению ряда тяжелых заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) [4, 5, 8]. Известно, что в ряде случаев, знание цитокинового профиля пациентов позволяет своевременно поставить диагноз, назначить адекватную терапию и определить прогноз течения болезни [30].

Цитокиновая система относится к центральным регуляторам гомеостаза, так как обладает широким спектром биологических эффектов [24]. Одной из важнейших ее функций является обеспечение согласованного действия иммунной, эндокринной и нервной систем [39]. Процессы постепенного и необратимого нарушения механизмов обеспечения структурной и функциональной целостности нейрона вызывают изменения содержания цитокинов и нейротрофических факторов, нейропептидов, экспрессии различных «факторов выживания», которые защищают целостность генома и сохранение структуры ДНК [13]. На функционирование системы цитокинов также влияют ксенобиотики, образующие реактивные метаболиты в ходе биотрансформации, которые могут выступать в роли аутоантигенов, вызывающих клеточный или гуморальный иммунный ответ [12, 19]. Клетки нервной и иммунной систем, различающиеся по своему генотипу и фенотипу, вырабатывают одинаковые регуляторные молекулы, участвующие в физиологическом сопряжении болевой чувствительности и иммунологической реактивности, развитии болевых синдромов и иммунодефицитных состояний [10]. Существуют экспериментальные доказательства, что цитокины, характеризующиеся одновременно иммуно- и нейротропным действием, продуцируются в ЦНС [6, 8, 33, 34, 36]. В мозге цитокины осуществляют интраклеточное взаимодействие различных типов клеток: нейронов, глиальных, эндотелиальных и иммуноактивных клеток крови (лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов, макрофагов и лимфоцитов) [13]. Одним из таких воздействующих факторов является интерлейкин-1 β (IL-1 β), его рецепторы в большой концентрации представлены в клетках гиппокампа, отделах, отвечающих за когнитивные функции мозга. IL-1 β и другие цитокины активно продуцируются в ишемизированном мозге; установлена причастность IL-1 β к нейродегенеративным явлениям, сопровождающим патологию деменций [37, 38]. В этой работе участвуют также нейрональные стволовые клетки,

поддерживающие компенсацию поврежденных нейронов и глии. Гибель нейрона, обусловленная различными причинами, является основным фактором формирования нейродегенеративных патологий [13]. Важная роль в развитии многих заболеваний принадлежит нарушениям нормальных нейроиммунных взаимоотношений [40, 44], в том числе и в развитии профессиональной патологии. Токсические вещества, используемые в производствах, оказывая разнонаправленное воздействие различной интенсивности на все звенья иммунной и нервной систем, приводят к их дисфункции [15]. Расстройство функционирования нервной системы может быть результатом воздействия на организм разнообразных экзогенных и эндогенных факторов, влияющих на метаболизм и структуру нервных клеток [14]. Нарушения деятельности нервной системы, прежде всего ее центральной отдела, возможны в результате развития типичных патологических процессов — воспаления, опухоли, местных нарушений кровообращения, которые сопровождаются нарушениями обмена веществ в организме [14]. Нужно учитывать, что регуляция иммунных и воспалительных реакций осуществляется с помощью цитокинов, которые, с одной стороны выполняют защитные функции, с другой — участвуют в патогенезе многих заболеваний. В норме цитокины, образуемые при первичном иммунном ответе, практически не поступают в кровоток, в сыворотке крови могут присутствовать их пикограммовые количества, и только при патологии их содержание в сыворотке крови повышается. Так, при интенсивных и длительных воспалительных процессах в крови накапливаются провоспалительные цитокины: IL-1 β , фактор некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкин-6 (IL-6) [16]. Также доподлинно известно, что под воздействием неблагоприятных факторов происходит увеличение концентрации продуктов тканевого обмена со свойствами аутоантигенов [2, 6].

Комплексное воздействие производственных, климатических, экологических и других факторов способствует усилению негативных последствий для организма человека, которые можно ожидать при воздействии указанных факторов в отдельности [18]. Каждому человеку свойственна индивидуальная чувствительность к физическим факторам, загрязнению атмосферы, профессиональным вредностям и др. Поэтому дифференциация людей по чувствительности к разным средовым факторам зависит от наследственных особенностей и сводится к адаптивным возможностям организма или, напротив, к дизадаптации и заболеванию [9, 16, 25]. Особую актуальность приобрела проблема идентификации и оценки влияния на состояние здоровья хронических воздействий химических веществ малой интенсивности [20], поскольку особую опасность для организма человека и, в частности, его нервной и иммунной систем, представляют химические вещества, поступающие в окружающую среду из природных и антропогенных источников и, тем самым вызывая рост заболеваемости среди

населения и работников различных химических производств [27]. Наиболее важным аспектом данного вопроса является изучение особенностей функционирования иммунной системы как мишени сочетанного воздействия производственного и иных факторов, условий проявления их модифицирующего влияния на процессы иммуногенеза [22].

Согласно Р.Дж. Фельдману, всякое вещество, нарушающее нормальное функционирование нервной ткани, вызывающее необратимое повреждение и/или гибель нервных клеток, считается нейротоксичным. В зависимости от своих особенностей различные нейротоксичные вещества действуют на определенные структуры нервной ткани. Ответные реакции на воздействие такого вещества, защитные реакции нервной системы зависят также от вида и размера пораженных клеток, от задействованных нейротрансмиссивных систем, целостности клеточных мембран и внутриклеточных органелл [41]. Например, тяжелая хроническая токсическая энцефалопатия характеризуется деменцией с общим снижением памяти и расстройствами в когнитивной сфере. У лиц, длительно работающих с различными химическими веществами, могут иметь место стойкие нарушения со стороны нервной системы. Клинические проявления действия нейротоксичных веществ определяются рядом различных факторов: физическими характеристиками самого нейротоксичного вещества, его дозой, характером «мишеней», избирательно подверженных воздействию структур нервной системы, способностью организма метаболизировать и выводить токсичное вещество, способностью поврежденных структур и процессов к восстановлению. А поскольку в клинической картине преобладают субъективные расстройства (жалобы на головную боль, утомляемость, снижение памяти, отсутствие аппетита, боли в груди без четкой локализации), объективизировать заболевание у отдельных больных непросто [41].

Например, рассеянный склероз — аутоиммунное хроническое неврологическое заболевание, характеризующееся воспалением, потерей миелина и последующими аксональными повреждениями в ЦНС [31]. По распространенности среди неврологических заболеваний ЦНС рассеянный склероз занимает четвертое место после острых нарушений мозгового кровообращения, эпилепсии и паркинсонизма, и является многофакторным полигенным заболеванием [28]. Среди этих генов значительный интерес представляют гены цитокиновой сети. Одним из ключевых цитокинов при развитии рассеянного склероза является TNF α , обладающий цитолитическими и иммуномодулирующими свойствами. TNF α и другие провоспалительные цитокины индуцируют апоптоз олигодендроцитов. Интерлейкин-12 (IL-12) является одним из наиболее важных регуляторов клеточного иммунного ответа. Известно, что при рассеянном склерозе повышенное содержание субъединицы p40 IL-12 в спинномозговой жидкости связано с развитием воспаления и увеличением уровня деградации миелина в ЦНС [28].

Повреждения нервной системы при острых и хронических отравлениях химическими веществами описаны в многочисленной научной литературе [3, 8, 14 – 17, 20, 27]. В механизме развития поражения нервной системы при интоксикации оксидом углерода основная роль принадлежит гипоксемии и непосредственному действию его на ферментные системы нервной ткани, участвующие в окислительно-восстановительных системах [3]. Повреждения нервной системы легкой степени при остром воздействии оксида углерода могут быть обратимы. Однако значительно чаще повреждения нервной системы сохраняются на длительный срок как отдаленные последствия интоксикации [15].

К настоящему моменту рядом авторов установлено, что воздействие паров металлической ртути на организм работающих способствует изменению аутоиммунных реакций, характеризующихся повышением содержания в сыворотке крови антител к мозгоспецифическому белку (МСБ), белку S 100, денатурированной ДНК (ДНКд) и нативной ДНК (ДНКн) [4, 8]. Содержание антител к белкам нервной ткани находится в прямой зависимости от продукции циркулирующих провоспалительных цитокинов [7, 17].

Вследствие воздействия паров металлической ртути и сулемы на белых крысах в постконтактном периоде выявлены общие морфофункциональные закономерности изменений в ЦНС: нарушение ультраструктуры нейронов и усиление демиелинизации их отростков, обуславливающих, в совокупности, прогрессивное течение нейродегенеративного процесса в нервной ткани, снижение общей численности нейронов, дистрофические процессы в нейронах коры головного мозга и клетках Пуркинье, изменение количества клеток астроглии, наличие периваскулярного и перичеллюлярного отеков, уменьшение толщины гранулярного слоя мозжечка [27]. Все эти явления позволяют утверждать о нарушении ряда функций головного мозга, как у экспериментальных животных, так и у обследованных лиц, работающих на производстве, что в свою очередь приводит к различным проявлениям развития заболеваний нервной и иммунной систем.

Как упоминалось выше, взаимосвязь между иммунной и нервной системой является решающей в патогенезе профессиональных заболеваний, связанных с интоксикацией веществами различной химической природы. В последние годы накоплены убедительные данные, свидетельствующие об ассоциативных связях между развитием нейрпатологии и генетическими маркерами организма [15, 21, 25, 26, 32, 37, 41]. Вместе с тем, в доступной литературе, отсутствуют данные о генетической предрасположенности развития профессиональной патологии нервной системы. Выявленная высокая частота повышенного уровня антител к мозгоспецифическим белкам и к ДНКд у больных свидетельствует о роли аутоиммунного процесса в патогенезе заболевания нервной системы. Повышенные уровни аутоантител могут служить одним

из критериально-значимых показателей профессиональной патологии нервной системы [15].

Определение содержания цитокинов может охарактеризовать «бремя болезни» — степень ее тяжести, отражающую уровень физического, умственного и социального неблагополучия [30, 32]. В настоящее время, для определения степени напряженности регуляторных механизмов иммунного ответа, в клинической практике проводится оценка концентрации цитокинов в сыворотке крови, что лишь констатирует сам факт ее повышения или понижения у данного индивида, без учета его генетической конституции [11].

В совокупности цитокины формируют разветвленную и многоуровневую цитокиновую сеть. Для ее правильного функционирования необходимо строгое соблюдение баланса как самих цитокинов, так и их рецепторов, содержание которых подвергается существенным изменениям в зависимости от состояния участвующих во взаимодействиях клеток [21, 35]. Нормальная работа цитокиновой сети во многом базируется на механизмах, лежащих в основе регуляции экспрессии генов цитокинов [21] и функционирования их полиморфных вариантов. Однако данный вопрос все еще остается недостаточно изученным, что существенно затрудняет понимание закономерностей взаимодействия клеток различных типов, отдельных систем организма и формирования его реакций.

Таким образом, роль цитокиновой сети в формировании заболеваний нервной системы неоспоримо велика и является основным провоцирующим фактором. В большинстве работ отдельно рассматривается роль иммунной и нервной систем в развитии заболеваний, поэтому все более серьезного изучения требует вопрос о взаимодействии этих систем. И как видно из данного обзора, интерес научного сообщества к этой проблеме возрастает, однако, она остается недостаточно освещенной, особенно, отечественными авторами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акмаев И.Г. Взаимодействие нервной эндокринной и иммунных механизмов мозга // Невропатология и психиатрия. — 1998. — № 3. — С. 18—25.
2. Альтман Д.Ш., Блинов Ю.А., Теплова С.Н. Нарушение иммунного гомеостаза и липиды сыворотки крови у мужчин с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга // 2-й Всес. кон. по иммунопатологии и аллергии: тез. док. — М., 2004. — С. 166
3. Артамонова В.Г. Актуальные проблемы диагностики и профилактики профессиональных заболеваний // Мед. труда и пром. экология. — 1996. — № 5. — С. 4—6.
4. Бодиенкова Г.М., Иванова Ю.В. и др. Роль нарушений иммунореактивности организма в развитии профессиональных нейроинтоксикаций // Профессия и здоровье: Мат. VIII Всеросс. конгр. — М., 2009. — С. 67—69.
5. Бодиенкова Г.М., Боклаженко Е.В., Курчевенко С.И. и др. Роль цитокинов в развитии профессиональных нейроинтоксикаций у работающих на различных стадиях патологического процесса // Фундаментальные исследования. — 2010. — № 11. — С. 22—26.
6. Бодиенкова Г.М., Иванова Ю.В. Взаимосвязь между уровнями аутоантител и показателями иммунной реактивности организма работающих в условиях воздействия ртути // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН — 2010. — № 1. — С. 10—13.
7. Бодиенкова Г.М., Иванова Ю.В., Курчевенко С.И. и др. Закономерности изменений цитокинового профиля при воздействии нейротоксикантов на работающих // Цитокины и воспаление. — 2010. — Т. 9, № 3. — С. 44.
8. Бодиенкова Г.М., Катаманова Е.В., Иванова Ю.В. Взаимосвязь показателей уровня аутоантител к белку S-100 с нарушениями когнитивной функции у больных с хронической ртутной интоксикацией // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. — 2010. — № 4. — С. 91—94.
9. Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов В.И. Медицинская генетика. — М.: Медицина, 1984. — 368 с.
10. Василенко А.М., Захарова Л.А. Цитокины в сочетанной регуляции боли и иммунитета // Успехи современной биологии. — М., 2000. — Т. 120, № 2. — С. 174—189.
11. Васильева Э.М., Галикеева Г.Ф., Воробьева Е.В. и др. Исследование полиморфных вариантов генов, участвующих в инактивации ксенобиотиков // Тр. Всер. конф., посвященной 10-летию кафедры генетики БГПУ им. М. Акмуллы. — 2009. — С. 159—165.
12. Васильева Э.М., Галикеева Г.Ф., Гумерова Г.Р. и др. Анализ пяти полиморфных локусов трех генов системы биотрансформации ксенобиотиков (CYP2E1, EPHX1, NQO1) в республике Башкортостан // Вестник ОГУ. — 2009. — Т. 3. — С. 429—431.
13. Гомазков О.А. Молекулярные механизмы регуляции нейробиохимических процессов. История и современный взгляд // Успехи физиол. наук. — 2003. — Т. 34, № 3. — С. 42—54.
14. Зайко Н.Н., Данилова Л.Я., Быца Ю.В. и др. Патологическая физиология. Учеб. для студентов медицинских институтов // Элиста АОЗТ Эсен, Киев, 1994. — С. 516—549.
15. Иванская Т.И. Нарушения иммунологической реактивности у пожарных с патологией нервной системы, сформировавшейся в результате экстремальной экологической ситуации // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. — 2003. — № 2. — С. 120—123.
16. Иванская Т.И. Патология нервной системы и нарушения иммунореактивности у ликвидаторов пожара // Гигиена и санитария. — 2003. — № 2. — С. 29—31.
17. Катаманова Е.В., Шевченко О.В., Иванова Ю.В. Связь между показателем уровня аутоантител к белку S-100 и нарушением когнитивной функции у больных с хронической ртутной интоксикацией // Экология человека. — 2011. — № 8. — С. 41—44.
18. Куценко Г.И., Беляев Е.Н., Шевырева М.П. Система социально-гигиенического мониторинга

как механизм обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения. — М.: Медицина, 2003. — 271 с.

19. Ляхович В.В., Вавилин В.А., Катохин А.В. и др. Метод полимеразной цепной реакции с детекцией в реальном времени и возможности его применения в клинической практике // Вестник РАМН. — 2007. — № 7. — С. 37–46.

20. Мартынов А.И., Ильина Н.И., Лусс Л.В. и др. Особенности клинко-иммунологической характеристики работников, подвергающихся воздействию химического фактора, по результатам 3-летнего мониторинга // Иммунология. — 2012. — Т. 33, № 3. — С. 148–152.

21. Мордвинов В.А., Фурман Д.П. Цитокины: биологические свойства и регуляция экспрессии гена интерлейкина-5 человека // Вестник ВОГиС. — 2009. — Т. 13, № 1. — С. 53–67.

22. Петров Р.В., Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. и др. Оценка иммунного статуса при массовых обследованиях. Методические рекомендации для научных работников и врачей практического здравоохранения // Иммунология. — 1992. — № 6. — С. 51–62.

23. Полетаев А.Б., Морозов С.Г., Ковалев И.Е. Регуляторная метасистема (иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза). — М.: Медицина, 2002. — 168 с.

24. Симбирцев А.С., Бердюгина О.В., Бердюгин К.А. Иммунологические аспекты остеогенеза при местном воспалении // Иммунология. — 2008. — № 5. — С. 293–298.

25. Тарасова Л.А., Кузьмина Л.П., Каспаров А.А. Проблема генетико-биологических основ индивидуальной чувствительности в медицине труда // Мед. труда и пром. экология. — 1998. — № 4. — С. 1–4.

26. Тимашева Я.Р., Насибуллин Т.Р., Мустафина О.Е. и др. Полиморфизм генов интерлейкинов у больных эссенциальной гипертензией // Медицинская иммунология. — 2006. — Т. 8, № 2–3. — С. 408.

27. Титов Е.А. Морфологические нарушения ткани головного мозга белых крыс при интоксикации парами металлической ртути и сулемой // Мед. акад. ж. — 2010. — № 5. — С. 79–80.

28. Хусаинова А.Н., Насибуллин Т.Р., Туктарова И.А. и др. Роль аллельных вариантов генов цитокинов в формировании наследственной предрасположенности к рассеянному склерозу // Цитокины и воспаление. — 2011. — Т. 10, № 4. — С. 95–104.

29. Хуснутдинова Э.К., Карунас А.С. Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов-кандидатов с бронхиальной астмой // В кн. Молекулярный полиморфизм человека // под ред. С.Д. Варфоломеева. — М.: РУДН, 2007. — Т. II. — С. 540–582.

30. Ширинский В.С., Ширинский И.В. Определение содержания цитокинов в решении основных

клинических задач // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. — 2012. — № 3, Ч. 2.

31. Baranzini S.E., Wang J., Gibson R.A. et al. The study of genetic susceptibility and clinical phenotype in multiple sclerosis // Topical issues in human genetics. — 2009. — № 1. — P. 154–165.

32. Bauer D.C., Hunter D.J., Abramson S.B. et al. Classification of osteoarthritis biomarkers: a proposed approach // Osteoarthritis Cartilage. — 2006. — Vol. 14. — P. 723–727.

33. Becher B., Dodelet V., Fedorowicz V. Soluble tumor necrosis factor receptor inhibits interleukin 12 production by stimulated human adult microglial cells *in vitro* // J. Clin. Invest. — 1996. — Vol. 98. — P. 1539–1543.

34. Blalock J.E. Molecular basis for bidirectional communication between the immune and the neuroendocrine system // Physiol. Rev. — 1989. — Vol. 69. — P. 1–32.

35. Cohen S. Physiologic and pathologic manifestations of lymphokine action // Human Pathol. — 1986. — Vol. 17. — P. 112–121.

36. Fabry Z., Raine C.S., Hart M.N. Nervous tissue as an immune compartment: The dialect of the immune response in the CNS // Immunol. Today. — 1994. — Vol. 15. — P. 640.

37. Lynch M.A. Interleukin-1 beta exerts a myriad of effects in the brain and in particular in the hippocampus: analysis of some of these actions // Vit. Horm. — 2002. — Vol. 64. — P. 185–219.

38. Minami M. Cytokines and chemokines: mediators for intercellular communication in the brain // Yakugaku Zasshi. — 2001. — Vol. 121. — № 12. — P. 875–885.

39. Mosmann T.R., Cherwinski H., Bond M.W. et al. Two types of murine helper T cell clone I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins // J. Immunol. — 1986. — № 136. — P. 2348–2357.

40. Page G.G., Ben-Eliyahu S. The immune-suppressive nature of pain // Semin. Oncol. Nurs. — 1997. — Vol. 13. — P. 10–15.

41. Robert G. Feldman. Clinical syndromes of intoxication of the nervous system // Doc. from IPS: Clinical syndromes associated with neurotoxicity, 2012.

42. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 340. — P. 115–126.

43. Stark J., Chan C., George A.J. Oscillations in the immune system // Immunol. Rev. — 2007. — Vol. 216. — P. 213–231.

44. Wilder R.L. Neuroendocrine — immune system interactions and autoimmunity // Annu. Rev. Immunol. — 1995. — Vol. 13. — P. 307–238.

Сведения об авторах

Титова Жанна Викторовна — младший научный сотрудник лаборатории иммунологии Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН (665827, г. Ангарск, а/я 1170; тел.: 8 (3955) 557-566; e-mail: tzhv13job@gmail.com, immun11@yandex.ru)
Бодиенкова Галина Михайловна — заведующая лабораторией иммунологии Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН (e-mail: immun11@yandex.ru, imt@irmail.ru)

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

В.Н. Стальмахович^{1, 2}, В.В. Дуденков^{1, 2}, И.Н. Кайгородова²

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СЕКВЕСТРАЦИИ ЛЕГКОГО

¹ ГБОУ ДПО «Иркутская государственная академия последипломного образования» (Иркутск)² ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница» (Иркутск)

Секвестрация легкого — достаточно редкий порок развития, который встречается у 0,8–2 % больных с заболеваниями легких [2]. Первым этот порок выявил С. Rokitansky в 1856 году [2], написавший о случае кистозно-измененной добавочной доли, расположенной у основания нормально развитого легкого. Термин «секвестрация» был предложен D.M. Prysce в 1946 году [2, 3]. Многие авторы [1, 2, 3, 4, 5], описывающие этот порок развития, выделяют внутрилегочную и внелегочную форму легочной секвестрации. Внутрилегочная секвестрация — патологически сформировавшийся участок легкого, не имеющий собственного плеврального листка, покрытый общей висцеральной плеврой. При внелегочной секвестрации патологически сформировавшийся участок легкого имеет собственную плевру и является, по существу, добавочной долей легкого. Наиболее частая локализация легочной секвестрации — медиально-базальные отделы нижних долей легких, хотя встречаются и другие варианты. Также описаны случаи внегрудной локализации секвестрированного участка легкого, когда он располагался в брюшной полости. Клинические проявления возникают в основном при инфицировании и нагноении кистозных полостей секвестрированного участка легкого. Клинические симптомы во многом обусловлены наличием или отсутствием сообщения порочно развитого участка с бронхиальной системой легкого. При отсутствии сообщения с бронхом заболевание может длительное время протекать бессимптомно и выявляться лишь при рентгенологическом исследовании. В некоторых случаях возможно возникновение воспалительного процесса с клиникой деструктивной пневмонии. При сообщении секвестрированного участка легкого с бронхом заболевание протекает по типу бронхоэктазии. Дифференциальную диагностику следует проводить с врожденными кистами легкого, диафрагмальной грыжей, целомической кистой перикарда, кистами и опухолями легких и средостения. При секвестрации легкого показано только хирургическое лечение. С развитием в последние годы миниинвазивных способов коррекции данного порока стало возможным выполнять данные оперативные вмешательства с использованием эндовидеотехнологий.

Приводим наблюдение из собственной практики. Больная Д., 11 лет, отмечала периодические боли в эпигастриальной области с 1 ноября 2012 г. Обратилась в больницу по месту жительства 26.11.2012 г. с жалобами на сильные боли в животе приступообразного характера преимущественно в верхних отделах, иррадиирующие в правую подвздошную область, а также на боли в спине, в области грудино-поясничного отдела позвоночника, усиливающиеся при глубоком дыхании. С подозрением на острый аппендицит, острый мезаденит ребенок осмотрен хирургом. Острая патология со стороны органов брюшной полости исключена. При проведении обследования в биохимическом анализе крови выявлено повышение сахара крови до 7,5 ммоль/л. С диагнозом сахарный диабет направлена в ГБУЗ ИГОДКБ. В приёмном отделении у девочки сохранялся абдоминальный болевой синдром, боли носили интенсивный характер. Боли локализовались слева в заднебоковом отделе в проекции 10–12-го ребер, иррадиировали в живот, в связи с чем в экстренном порядке госпитализирована в хирургическое отделение. МСКТ легких и органов брюшной полости — паравертебрально, в левой плевральной полости, над ножкой левого купола диафрагмы, визуализируется объемное образование, овальной формы, с нечеткими контурами, размерами 4,3 × 1,9 × 2,9 см, плотностью 41–75 ед. Н до и после внутривенного усиления. Также в плевральной полости визуализируется скопление патологической жидкости (11–12 ед. Н) в виде серповидной полосы, шириной до 2 см от апикальных отделов до купола диафрагмы. Выполнена операция: левосторонняя торакоскопия. В плевральной полости выявлен серозно-геморрагический экссудат. В заднем синусе паравертебрально, примыкая к диафрагме, расположено объемное образование размером 5,0 × 4,0 × 2,0 см черно-фиолетового цвета. Образование на ножке, которая перекручена. Ножка опухоли с питающими сосудами коагулирована, отсечена. Для коагуляции использовался электрохирургический блок «Erbe». Микроскопическая картина: гангрена легкого с геморрагическим пропитыванием. На основании макро и микроскопического исследований был выставлен диагноз: секвестрация нижней доли левого легкого. Послеоперационный период протекал без особенностей, больная была выписана под наблюдения педиатра, хирурга. За период наблюдения состояние больной удовлетворительное.

В данной статье хотелось бы подчеркнуть, что клиническая картина осложненной секвестрации легкого достаточно сложная для интерпретации. Современные лучевые методы обследования в дополнении к торакоскопии являются решающими для постановки правильного диагноза. В период быстро

развивающихся высоких технологий возможно выполнение большинства хирургических вмешательств в торакальной хирургии детского возраста эндоскопическим способом. В настоящее время торакоскопические операции при секвестрации легких могут считаться операциями выбора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни органов дыхания / Под ред. Н.Р. Палеева. — М.: Медицина, 2000. — 554 с.
2. Исаков Ю.Ф., Степанов Э.А., Гераськин В.И. Руководство по торакальной хирургии у детей. — М.: Медицина, 1978. — 552 с.
3. Путов Н.Ф., Левашов Ю.Н., Бобков А.Г. Кистозная гипоплазия легких. — Кишинев, 1980. — С. 5—206.
4. Сазонов А.М., Цуман В.Г., Романов Г.А. Аномалии развития легких и их лечение. — М., 1981. — С. 6—98.
5. Шарипов А.М., Разумовский А.Ю. и др. Сравнительная характеристика эндоскопического лечения внелегочной и внутрилегочной форм секвестрации легких у детей // Российский вестник детской хирургии анестезиологии и реаниматологии: Матер. X Рос. конгр. и II конгр. детских врачей союзного государства «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». — М., 2011. — № 2. — С. 86—87.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ В «БЮЛЛЕТЕНЬ ВСНЦ СО РАМН»

К сведению авторов

Настоящие Правила разработаны на основании требований Гражданского кодекса РФ, Закона РФ «Об авторском праве и смежных правах» от 09.07.1993 г. № 5351-1 с изменениями от 19 июля 1995 г. и 20 июля 2004 г., Закона РФ «О средствах массовой информации» от 27.12.1991 г. № 2124-1 с последующими изменениями, и регулируют взаимоотношения между издательством в лице редакционной коллегии «Бюллетеня ВСНЦ СО РАМН», в дальнейшем именуемой «Редколлегия», и автором, передавшим свою статью для публикации в журнал, в дальнейшем именуемым «Автор». Правила утверждены решением Президиума ВСНЦ СО РАМН № 6 от 29 ноября 2011 г.

Редколлегия «Бюллетеня ВСНЦ СО РАМН» просит внимательно ознакомиться с нижеследующими инструкциями по подготовке рукописей для публикации.

«Бюллетень ВСНЦ СО РАМН» публикует статьи по проблемам медико-биологической науки и практического здравоохранения, а также по смежным проблемам.

В журнале публикуются обзоры, оригинальные статьи, сообщения из практики, лекции, информационные сообщения. Все представленные материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

Рукопись статьи должна быть представлена в 2-х экземплярах, напечатана на одной стороне стандартного листа (шрифт Times New Roman 12 пт, межстрочный интервал «полutorный»). Размеры полей: левое — 30 мм, правое — 10 мм, верхнее и нижнее — каждое не менее 20 мм. В электронном виде статья представляется на CD или направляется прикрепленным файлом по электронной почте на адрес: scrrs.irk@gmail.com в форматах doc, docx или rtf.

Образец оформления рукописи статьи см. на сайтах: http://www.scrrs.ru/byulleten_vsnts_so_ramn, http://www.vsnr.ru/bulleten_pravila.htm.

Таблиц должно быть не более 3 — 4-х. При построении таблиц необходимо все пункты представлять отдельными строками. Буквы греческого алфавита в печатном варианте статьи должны быть подчеркнуты красным.

Иллюстрации выполняют в графических редакторах в виде чёрно-белых чётких файлов формата *.tif, *.jpg с разрешением не менее 300x300 dpi. Если необходима печать в цветном формате, это указывается в ходатайстве.

Рисунки следует выполнять компактно в целях экономии места. Наиболее удобны для типографского воспроизведения рисунки шириной в одну колонку (до 8 см), две колонки (до 16,5 см) или во весь лист (16,5x22 см). Рисунки необходимо представлять в отдельных файлах.

Графики и диаграммы следует представлять отдельными файлами в программах, в которых они были построены (**Excel, Statistica, StatGraph** и т.д.).

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть подпись руководителя учреждения, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов. К статье прилагаются сведения о всех авторах (фамилия, имя, отчество, ученое звание, ученая степень, название учреждения, должность, полный почтовый адрес, контактные телефоны, адрес электронной почты).

Первая страница включает: УДК, инициалы и фамилии авторов, название статьи, полное название учреждения, а также резюме.

Резюме должно отражать цель, методы, результаты исследования. Объем резюме — 1000 знаков с пробелами. Резюме завершают «ключевые слова» (от 3 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Далее следует перевод на английский язык предыдущей информации.

Обычно объем оригинальных статей — 8 страниц, научного обзора литературы — 12 — 15 страниц, кратких сообщений — 1,5 страницы.

Структура оригинальной статьи включает: введение — в нем формулируются цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации; материалы и методы — приводятся количественные и качественные характеристики обследованных (объектов исследования), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. Результаты следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В обсуждении выделяются новые и важные аспекты результатов исследования, могут быть включены обоснованные рекомендации и краткое заключение.

Все аббревиатуры расшифровываются при первом упоминании в тексте.

Библиография.

Список литературы составляется в алфавитном порядке (сначала работы отечественных авторов, затем — иностранных), печатается на отдельном листе. В тексте статьи библиографические ссылки

обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках, в соответствии с нумерацией в списке литературы. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции). Рекомендуется в оригинальных статьях цитировать не более 15, а в обзорах — 50 источников. Пример составления списка литературы приводится ниже.

Статья должна быть написана грамотно, текст, таблицы и другие материалы тщательно выверены. Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, к рассмотрению не принимаются и возвращаются авторам на доработку. Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

Правила рецензирования рукописей:

Все поступившие работы рецензируются специалистами в области, соответствующей профилю поступившей статьи. При необходимости осуществляется научное рецензирование с участием нескольких специалистов. По результатам рецензирования авторам направляются отзывы рецензентов и просьба внести в работы исправления. После исправления работы рецензируются повторно, при несогласии автора с мнением рецензента — направляются на рецензию независимому специалисту. Результаты рецензирования обсуждаются на заседаниях редакционной коллегии, где принимается окончательное решение о публикации работы. Рецензии в обязательном порядке предоставляются авторам рукописей и по запросам экспертных советов в ВАК.

Авторские права и ответственность

Редколлегия не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами. Автор, направляя рукопись в Редколлегию, поручает Редколлегии обнародовать произведение посредством его опубликования в печати.

Редколлегия при использовании рукописи вправе снабжать ее любым иллюстрированным материалом, рекламой и разрешать это делать третьим лицам. Автор, направляя рукопись в Редколлегию, соглашается с тем, что Редколлегия переходит исключительные имущественные права на использование рукописи (переданного в редакцию журнала материала, в т.ч. такие охраняемые объекты авторского права как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т.п.), в том числе на воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение; на перевод рукописи (материалов) на любые языки народов мира; экспорта и импорта экземпляров журнала со статьями Автора в целях распространения, на переработку, на доведение до всеобщего сведения. Указанные выше права Автор передает Редколлегии без ограничения срока их действия и на территории всех стран мира без ограничения, в т.ч. на территории Российской Федерации.

Редколлегия вправе переуступить полученные от Автора права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов. Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редколлегии материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редколлегии Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии.

Редколлегия не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных Автором гарантий. За Автором сохраняется право использования его опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в том числе научных, преподавательских, целях. Права на рукопись считаются переданными Автором Редколлегии с момента подписания в печать номера журнала, в котором она публикуется. Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного согласия Редколлегии, с обязательным указанием номера журнала (года издания), в котором был опубликован материал.

Правила публикации

Публикация статьи платная и составляет в 2013 году **2300 рублей** (до 8 страниц включительно), свыше — производится доплата **150 рублей за каждую страницу**. Бесплатная публикация статьи предоставляется аспирантам, если аспирант является единственным автором научной статьи.

В обязательном порядке при направлении статьи в редакцию журнала просим Вас подписывать у каждого автора договор на передачу исключительных прав на произведение в соответствии с Частью 4 Гражданского кодекса РФ. Без подписания этого документа статьи не рассматриваются и к публикации не принимаются.

Договор автора с издательством (заполняется и подписывается всеми авторами и отправляется письмом, даты в договоре и акте указываются с интервалом в 10 дней).

Формат 60×84/8. Бумага офсетная. Сдано в набор 4.03.2013. Подписано в печать 30.04.2013.
Печ. л. 22,5. Усл. печ. л. 20,9. Уч. изд. л. 19,1. Зак. 051-13. Тир. 500.

РИО НЦРВХ СО РАМН
(664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел. 29-03-37, 29-03-70. E-mail: arleon58@gmail.com)